阿帕替尼单用或联合度伐利尤单抗治疗晚期结直肠癌的有效性和安全性研究

丁瑞玲，姚云昌，王 尧*
（鄂尔多斯市中心医院药剂科，内蒙古鄂尔多斯 017010）

摘要：目的 评估度伐利尤单抗联合阿帕替尼（联合用药）三线治疗不可切除的晚期结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的有效性和安全性。**方法** 纳入66例接受联合用药（联合组，$n=30$）或阿帕替尼单药（单药组，$n=36$）作为三线治疗不可切除的晚期CRC患者。两组患者均给药治疗至不可耐受或疾病进展，对比两组总体治疗应答、客观反应率、疾病控制率、不良事件发生率等。**结果** 联合组的总体治疗应答高于单药组（$P=0.025$），其中联合组的完全缓解、部分缓解、疾病稳定及疾病进展率分别为0、26.67%、50.00%和23.33%，单药组分别为0、8.33%、47.23%和44.44%。联合组的客观反应率高于单药组（26.67% *vs* 8.33%，$P=0.047$），但两组的疾病控制率差异无统计学意义（76.67% *vs* 55.56%，$P=0.073$）。联合组的无进展生存期（中位值：8.60个月 *vs* 4.50个月，$P=0.012$）和总生存期（中位值：15.70个月 *vs* 8.10个月，$P=0.009$）均优于对照组。联合组的不良事件发生率与单药组相似（$P>0.05$）。联合组大部分不良事件均为1～2级，仅7例患者（23.33%）发生3～4级不良事件。**结论** 度伐利尤单抗联合阿帕替尼三线治疗不可切除的晚期CRC可提高应答率，延长生存且安全性良好。

关键词：阿帕替尼；度伐利尤单抗；晚期结直肠癌；有效性；安全性
中图分类号：R735.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)06-0614-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.017

Efficacy and safety of apatinib monotherapy or in combination wtih duvarizumab in the treatment of advanced colorectal cancer

DING Ruiling, YAO Yunchang, WANG Yao*
(*Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017010, Inner Mongolia Autonomous Region, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of third-line treatment of duvarizumab combined with apatinib in the treatment of unresectable advanced colorectal cancer(CRC). ***Methods*** Sixty-six unresectable advanced CRC patients who received combination therapy(combination group, $n=30$) or apatinib monotherapy(monotherapy group, $n=36$) as third-line treatment were included. All patients were treated until intolerance or disease progression. The overall treatment response, objective response rate, disease control rate and incidence of adverse events were compared between the two groups. ***Results*** The overall response in the combination group was higher than that of the monotherapy group($P=0.025$). The rates of complete response, partial response, stable disease, and disease progression in the combination group were 0, 26.67%, 50.00%, and 23.33%, respectively. Meanwhile, those in the monotherapy group were 0, 8.33%, 47.23%, and 44.44%, respectively. The objective response rate in the combination group was higher than that in the monotherapy group(26.67% *vs* 8.33%, $P=0.047$), but the difference was not statistically significant in disease control rate between the two groups(76.67% *vs* 55.56%, $P=0.073$). The progression-free survival(median: 8.60 months *vs* 4.50 months, $P=0.012$) and overall survival(median: 15.70 months *vs* 8.10 months, $P=0.009$) of combination group were superior to those of the monotherapy group. The incidence of adverse events in the combination group was similar to that in the monotherapy group($P>0.05$). Most adverse events in the combination group were grade 1–2, and only 7 patients(23.33%) had grade 3–4 adverse events. ***Conclusion*** Third-line treatment of duvaliuzumab combined with apatinib could improve the response rate and prolong survival in patients with unresectable advanced CRC with an acceptable safety profile.

Key words: apatinib; duvarizumab; advanced colorectal cancer; efficacy; safety

收稿日期：2022-12-09
作者简介：丁瑞玲，主管药师，研究方向：临床合理性用药及药物经济学。
通信作者：王尧，主管药师，研究方向：临床药物管理和药剂科质控管理等。

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是一类消化道常见的恶性肿瘤，每年新发患者数约 190 万例，每年死亡数约为 90 万例[1—2]。CRC 起病隐匿，大多早期症状不明显，因此部分患者在确诊时即为不可切除的晚期 CRC[3]，主要有化疗、放疗、靶向治疗（包括贝伐单抗、阿帕替尼等）和免疫治疗等疗法[4—5]。

阿帕替尼是一类血管内皮细胞生长因子受体 -2 抑制剂，多项研究证实其治疗不可切除的晚期 CRC，可一定程度上改善患者预后，但长期生存率仍不理想[6—7]。度伐利尤单抗是一种程序性死亡受体配体（programmed death receptor ligand，PD-L）1 抑制剂，是目前免疫治疗不可切除的晚期 CRC 患者的重要组成部分[8]。有研究证明，PD-L1 抑制剂与阿帕替尼联用可发挥协同效应，起到更好的抗肿瘤效果[9]。本研究旨在评估度伐利尤单抗联合阿帕替尼（下简称“联合用药”）三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

根据前期研究结果以及临床经验，预估联合组的疾病控制率（disease control rate，DCR）为 80%，单药组为 50%，取双侧 $\alpha = 0.1$，$\beta = 0.2$，按照优效性研究设计，计算得到样本量为每组 28 例，考虑脱落率为 5%，计算得到样本量为每组 30 例，共需要 60 例。

本研究纳入于 2020 年 3 月至 2022 年 2 月接受联合用药（联合组，$n = 30$）或阿帕替尼单药（单药组，$n = 36$）作为三线治疗的不可切除的晚期 CRC 患者，共计 66 例。

纳入标准：①经肠镜检查及组织病理确诊为原发 CRC。②诊断为不可手术的转移性结直肠腺癌。③年龄 18 周岁以上。④东部合作肿瘤学组体力状态（Eastern Cooperative Oncology Group performance status，ECOG PS）评分 0 ～ 1 分。⑤至少有 1 个符合实体肿瘤疗效评价标准 1.1（response evaluation criteria in solid tumors 1.1，RECIST 1.1）定义的可测量的病灶。⑥既往接受过二线标准化疗且治疗失败或不耐受。⑦接受联合用药或阿帕替尼单药作为三线治疗。

排除标准：①对试验用药过敏。②合并有其他原发肿瘤或血液恶性疾病。③合并有其他疾病且影响本次治疗开展（如无法吞咽，严重的肝、肾、心、肺等器官病变等）。④怀孕或哺乳期妇女。研究方案得到本院审查委员会的批准（2020-006），所有患者都签署知情同意书。

1.2 治疗方案

本研究中，医生结合患者的疾病情况、患者意愿以及与患者的沟通结果，制定治疗方案。根据其实际接受的治疗方案，从而分配患者到相应组别。

联合组：度伐利尤单抗（500 mg/10 ml，阿斯利康制药有限公司，BAVS）静脉输注，每次 1 500 mg，每 4 周 1 次[10]；阿帕替尼（0.25 g 和 0.375 g，江苏恒瑞医药股份有限公司，220924KK）口服，每次 375 mg，一日 1 次，根据患者耐受程度，剂量可以调整至每次 250 mg，一日 1 次[11]。

单药组：阿帕替尼（0.25 g，江苏恒瑞医药股份有限公司，220924KK）口服，每次 500 mg，一日 1 次，根据患者耐受程度，剂量可以调整至每次 250 mg，一日 1 次[12]。

1.3 有效性和安全性评估

启动治疗后，患者接受定期复查和影像学检查：前 3 个月每 4 ～ 8 周 1 次，之后每 2 个月评估 1 次，直到疾病进展。记录治疗后第 3 个月时的影像学结果，并根据 RECIST 1.1 评估疗效，分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）及疾病进展（progressive disease，PD）。此外，患者接受定期随访，最后 1 次随访时间为 2022 年 5 月。

本研究主要终点为：DCR 计算方法为 CR ＋ PR ＋ SD。次要终点包括：客观反应率（objective response rate，ORR）（计算方法为 CR ＋ PR）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存

期（overall survival，OS）。收集患者不良事件，并根据通用不良事件术语标准进行分级。

1.4 统计学方法

用 SPSS22.0 处理和分析数据，GraphPad Prism 7.01 用于图片绘制。采用 *t* 检验、卡方检验、Fisher 精确检验或 Wilcoxon 秩和检验进行两组间比较。通过 Kaplan-Meier 曲线及 log-rank 检验确定治疗方案和 PFS、OS 的关联。采用单因素和逐步向前多因素 Cox 比例风险回归方法进行预后分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

联合组和单药组平均年龄分别为（57.87±8.30）岁和（59.33±9.06）岁。联合组有 9 例（30.00%）女性，21 例（70.00%）男性，其中 9 例（30.00%）直肠癌患者，21 例（70.00%）结肠癌患者。14 例（46.67%）患者 ECOG PS 评分为 0，16 例（53.33%）患者 ECOG PS 评分为 1。3 例（10.00%）患者高分化，10 例（33.33%）中分化，17 例（56.67%）低分化。8 例（26.67%）患者有单发转移，22 例（73.33%）有多发转移。18 例（60.00%）患者有肺转移，18 例（60.00%）肝转移，11 例（36.67%）腹膜转移，12 例（40.00%）有其他转移。9 例（30.00%）有 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因（Kirsten rat sarcoma viral oncogene，*KRAS*）基因突变。12 例（40.00%）患者有贝伐单抗治疗史。单药组有 14 例（38.89%）女性，22 例（61.11%）男性，其中 6 例（16.67%）直肠癌患者，30 例（83.33%）结肠癌患者。11 例（30.56%）患者 ECOG PS 评分为 0 分，25 例（69.44%）为 1 分。3 例（8.33%）患者高分化，21 例（58.33%）中分化，12 例（33.33%）低分化。15 例（41.67%）患者有单发转移，21 例（58.33%）有多发转移，15 例（41.67%）有肺转移，28 例（77.78%）有肝转移，12 例（33.33%）有腹膜转移，11 例（30.56%）有其他转移。18 例（50.00%）患者有 *KRAS* 基因突变。9 例（25.00%）患者有贝伐单抗治疗史。两组患者上述临床特征的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。

2.2 两组治疗应答对比

联合组的总体治疗应答高于单药组（$P = 0.025$）。其中联合组的 CR、PR、SD 以及 PD 率分别为 0、26.67%、50.00% 和 23.33%；单药组分别为 0、8.33%、47.23% 和 44.44%。联合组的 ORR 高于单药组（26.67% *vs* 8.33%，$P = 0.047$），但两组的 DCR 差异无统计学意义（76.67% *vs* 55.56%，$P = 0.073$），详见表 1。

表 1 两组患者的治疗应答率

Table 1 Treatment response rates of patients in both groups

项目	联合组（n=30）	单药组（n=36）	Z/χ^2值	P值
治疗应答/n（%）			−2.242	0.025
CR	0（0.00）	0（0.00）		
PR	8（26.67）	3（8.33）		
SD	15（50.00）	17（47.23）		
PD	7（23.33）	16（44.44）		
ORR/n（%）	8（26.67）	3（8.33）	3.960	0.047
DCR/n（%）	23（76.67）	20（55.56）	3.212	0.073

2.3 两组的生存对比

联合组的中位 PFS 为 8.60 个月［95% 置信区间（confidential interval，CI）：6.28 ～ 10.92 个月］，单药组的中位 PFS 为 4.50 个月（95%CI：2.18 ～ 6.82 个月），见图 1A。联合组的 PFS 长于单药组（$P = 0.012$）。联合组的中位 OS 为 15.70 个月（95%CI：10.59 ～ 20.81 个月），单药组中位 OS 为 8.10 个月（95%CI：6.50 ～ 9.70 个月），见图 1B。联合组的 OS 也长于单药组（$P = 0.009$）。

2.4 影响 PFS 和 OS 的独立影响因素

单因素 Cox 回归分析显示：联合组相较单药组与更长的 PFS 相关［危险比（hazard ratio，HR）：0.502，$P = 0.014$］，而低分化相较中、高分化与更短的 PFS 相关（HR：1.898，$P = 0.031$）（表 2）。进一步的多因素 Cox 回归分析显示：联合组相较单药组与更长的 PFS 独立相关（HR：0.461，$P = 0.006$），而低分化相较中、高分化与更短的 PFS 独立相关（HR：2.113，

$P = 0.012$)（表 3）。

OS 的结果表明：在单因素 Cox 回归模型中，联合组相较单药组与更长的 OS 相关（HR = 0.439，$P = 0.012$），同时低分化相较中、高分化与更短的 OS 相关（HR：2.016，$P = 0.037$）（表 4）。进一步的多因素 Cox 回归分析显示：联合组相较单药组与更长的 OS 独立相关（HR：0.367，$P = 0.003$），同时低分化相较中、高分化与更短的 OS 独立相关（HR：2.523，$P = 0.007$）（表 5）。

2.5 两组的不良事件对比

总体而言，两组不良事件发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。详见表 6。

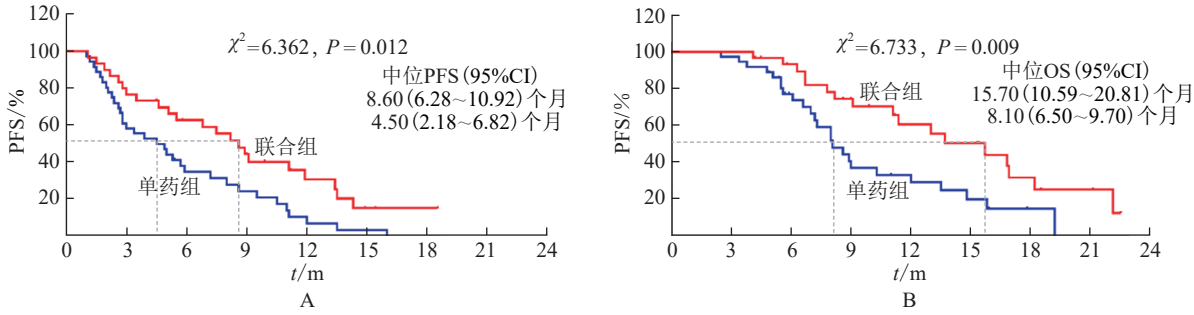


图 1　两组患者 PFS 和 OS 的 K-M 曲线

Figure 1　K-M curves of PFS and OS of patients in both groups

表 2　PFS 的单因素 Cox 比例风险回归分析

Table 2　The univariate Cox proportional hazard regression analysis of PFS

影响因素	*B*值	*SE*值	*Wald*值	*P*值	HR	95% CI	
						下限	上限
治疗（联合组 *vs* 单药组）	−0.688	0.280	6.051	0.014	0.502	0.290	0.869
年龄（>60岁 *vs* ≤60岁）	−0.167	0.275	0.368	0.544	0.846	0.494	1.451
性别（男 *vs* 女）	0.236	0.293	0.647	0.421	1.266	0.713	2.247
诊断（结肠 *vs* 直肠）	−0.264	0.332	0.633	0.426	0.768	0.401	1.471
ECOG PS评分（1 *vs* 0）	0.406	0.284	2.043	0.153	1.500	0.860	2.616
分化程度（低分化 *vs* 中、高分化）	0.641	0.297	4.669	0.031	1.898	1.061	3.395
转移数目（多发*vs* 单发）	0.155	0.283	0.300	0.584	1.168	0.671	2.033
肺转移（是 *vs* 否）	−0.263	0.274	0.926	0.534	1.188	0.690	2.047
肝转移（是 *vs* 否）	−0.014	0.295	0.002	0.963	0.987	0.554	1.758
腹膜转移（是 *vs* 否）	0.504	0.286	3.113	0.078	1.656	0.946	2.900
其他转移（是 *vs* 否）	−0.084	0.284	0.086	0.769	0.920	0.527	1.606
KRAS（突变型 *vs* 野生型）	0.014	0.280	0.002	0.961	1.014	0.586	1.753
贝伐单抗治疗史（是 *vs* 否）	0.163	0.289	0.319	0.572	1.177	0.668	2.074

表 3　PFS 的多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 3　The multivariate Cox proportional hazard regression analysis of PFS

影响因素	*B*值	*SE*值	*Wald*值	*P*值	HR	95% CI	
						下限	上限
治疗（联合组 *vs* 单药组）	−0.775	0.281	7.602	0.006	0.461	0.265	0.799
分化程度（低分化 *vs* 中、高分化）	0.748	0.299	6.281	0.012	2.113	1.177	3.793

表 4 OS 的单因素 Cox 比例风险回归分析

Table 4 The univariate Cox proportional hazard regression analysis of OS

影响因素	*B*值	*SE*值	*Wald*值	*P*值	HR	95% CI	
						下限	上限
治疗(联合组 *vs* 单药组)	−0.824	0.326	6.371	0.012	0.439	0.231	0.832
年龄(>60岁 *vs* ≤60岁)	−0.027	0.318	0.007	0.934	0.974	0.522	1.818
性别(男 *vs* 女)	0.179	0.337	0.281	0.596	1.196	0.618	2.314
诊断(结肠 *vs* 直肠)	−0.183	0.422	0.189	0.663	0.832	0.364	1.902
ECOG PS评分(1 *vs* 0)	0.601	0.347	2.997	0.083	1.824	0.924	3.602
分化程度(低分化 *vs* 中、高分化)	0.701	0.335	4.370	0.037	2.016	1.045	3.891
转移数目(多发*vs* 单发)	0.070	0.320	0.048	0.826	1.073	0.573	2.009
肺转移(是 *vs* 否)	0.218	0.311	0.492	0.483	1.244	0.676	2.287
肝转移(是 *vs* 否)	0.085	0.344	0.061	0.805	1.088	0.555	2.134
腹膜转移(是 *vs* 否)	0.309	0.337	0.839	0.360	1.362	0.703	2.638
其他转移(是 *vs* 否)	−0.037	0.329	0.013	0.910	0.964	0.506	1.836
KRAS(突变型 *vs* 野生型)	0.371	0.317	1.369	0.242	1.449	0.779	2.695
贝伐单抗治疗史(是 *vs* 否)	0.164	0.325	0.255	0.614	1.178	0.624	2.226

表 5 OS 的多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 5 The multivariate Cox proportional hazard regression analysis of OS

影响因素	*B*值	*SE*值	*Wald*值	*P*值	HR	95% CI	
						下限	上限
治疗(联合组 *vs* 单药组)	−1.002	0.333	9.078	0.003	0.367	0.191	0.705
分化程度(低分化 *vs* 中、高分化)	0.925	0.346	7.153	0.007	2.523	1.280	4.971

表 6 两组患者不良事件发生率的比较

Table 6 Comparison of the incidence of adverse events between the two groups

不良事件/*n*(%)	联合组(*n*=30)			单药组(*n*=36)			χ^2值	*P*值*
	1～2级	3～4级	合计	1～2级	3～4级	合计		
贫血	13(43.33)	1(3.33)	14(46.67)	8(22.22)	1(2.78)	9(25.00)	3.383	0.066
高血压	10(33.33)	1(3.33)	11(36.67)	12(33.33)	2(5.56)	14(38.89)	0.034	0.853
疲劳	10(33.33)	1(3.33)	11(36.67)	9(25.00)	0(0.00)	9(25.00)	1.055	0.304
皮肤瘙痒	10(33.33)	0(0.00)	10(33.33)	8(22.22)	0(0.00)	8(22.22)	1.019	0.313
中性粒细胞减少	9(30.00)	1(3.33)	10(33.33)	8(22.22)	1(2.78)	9(25.00)	0.554	0.457
恶心呕吐	9(30.00)	0(0.00)	9(30.00)	7(19.44)	2(5.56)	9(25.00)	0.206	0.650
血小板减少	8(26.67)	1(3.33)	9(30.00)	8(22.22)	2(5.56)	10(27.78)	0.039	0.843
白细胞减少	7(23.33)	2(6.67)	9(30.00)	10(27.78)	0(0.00)	10(27.78)	0.039	0.843
转氨酶升高	8(26.67)	0(0.00)	8(26.67)	6(16.67)	0(0.00)	6(16.67)	0.979	0.322
手足综合征	8(26.67)	0(0.00)	8(26.67)	10(27.78)	0(0.00)	10(27.78)	0.010	0.920
厌食	7(23.33)	0(0.00)	7(23.33)	6(16.67)	0(0.00)	6(16.67)	0.460	0.498
口腔黏膜炎	6(20.00)	0(0.00)	6(20.00)	3(8.33)	0(0.00)	3(8.33)	1.891	0.280
非感染性肺炎	6(20.00)	0(0.00)	6(20.00)	2(5.56)	0(0.00)	2(5.56)	1.019	0.073
腹泻	5(16.67)	0(0.00)	5(16.67)	4(11.11)	0(0.00)	4(11.11)	0.429	0.721
肌酐升高	4(13.33)	0(0.00)	4(13.33)	3(8.33)	0(0.00)	3(8.33)	0.431	0.693
发热	3(10.00)	0(0.00)	3(10.00)	2(5.56)	0(0.00)	2(5.56)	0.462	0.652

注：*两组间总体不良事件发生率(有或无)的比较。

Note: * comparison of overall adverse event incidence(with or without) between tthe two groups.

3 讨论

1 项度伐利尤单抗治疗晚期、化疗耐药 CRC 患者的临床研究 [8] 表明，其 ORR 为 8.3%；另 1 项阿帕替尼作为三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者的研究表明其 ORR 为 8.0%[12]，但二者联合用药的研究尚未见报道。本研究中，度伐利尤单抗联合阿帕替尼作为三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者的 ORR 为 26.67%，高于单药组的 8.33%。这可能是因为度伐利尤单抗作为一类 PD-L1 抑制剂，可通过抑制肿瘤细胞表面 PD-L1 表达，破坏免疫耐受的微环境，从而使 T 细胞恢复对于肿瘤细胞的识别，进而杀灭肿瘤细胞，起到抗肿瘤的作用 [13—15]。阿帕替尼可通过抑制血管生成以及改善肿瘤微环境下的缺氧情况，促进肿瘤微环境从免疫耐受转变为免疫敏感，从而与 PD-L1 抑制剂发挥协同效应，起到更好的抗肿瘤作用 [9]。

研究显示，度伐利尤单抗治疗化疗耐药 CRC 患者的中位 PFS 为 1.8 个月，中位 OS 为 11.4 个月 [8]；阿帕替尼的中位 PFS 为 3.9 ～ 4.8 个月，中位 OS 为 8.2 ～ 8.7 个月 [7,12]。本研究中，二者联合用药的中位 PFS 为 8.60 个月，中位 OS 为 15.70 个月，均显著优于二者单独用药，生存期更长 [8,12]。这可能是因为两种药物联合具有协同作用，因此作为三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者可获得更长的生存。在本研究的多元 COX 回归分析中，除了治疗方式与生存相关以外，也发现低分化的不可切除晚期 CRC 患者生存更低，这与前期研究结果一致 [16]，原因可能是低分化的 CRC 细胞转移的风险较高，因此患者的生存更差。

作为 PD-L1 抑制剂，度伐利尤单抗的安全性，尤其是血液学安全性，一直受到临床广泛认可，常见不良事件包括肺炎和甲状腺功能异常等 [17]。阿帕替尼的常见不良事件包括贫血、疲乏及中性粒细胞减少等 [18]。本研究显示联合用药作为三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者最常见的不良事件包括贫血 (46.67%)、高血压 (36.67%)、疲劳 (36.67%)、皮肤瘙痒 (33.33%) 及中性粒细胞减少 (33.33%) 等，与阿帕替尼单药治疗组差异无统计学意义，且大部分不良事件均为 1 ～ 2 级不良事件，仅 7 例患者发生 3 ～ 4 级不良事件，与之前的研究相符 [12,17]。以上均表明度伐利尤单抗联合阿帕替尼用药的耐受性良好。

本研究作为首个探索度伐利尤单抗联合阿帕替尼三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者有效性和安全性的研究，存在样本量小的不足；另外作为队列研究，患者选择可能存在一定偏倚，因此需要开展随机对照试验来验证结果。度伐利尤单抗联合阿帕替尼作为更早线（例如一线或二线）治疗晚期 CRC 患者可能有更多获益，但仍需要更多研究证据。

4 结论

综上所述，度伐利尤单抗联合阿帕替尼三线治疗不可切除的晚期 CRC 患者可提高应答率、延长生存且安全性良好。

参考文献：

[1] Baidoun F, Elshiwy K, Elkeraie Y, *et al*. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(9): 998-1009.

[2] Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040[J]. Transl Oncol, 2021, 14(10): 101174.

[3] Aparicio J, Esposito F, Serrano S, *et al*. Metastatic colorectal cancer. first line therapy for unresectable disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3889.

[4] Davies J, Chew C, Bromham N, *et al*. NICE 2020 guideline for the management of colorectal cancer [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(6): e247.

[5] Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, *et al*. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement [J]. J Am Med Assoc, 2021, 325(19): 1965-1977.

[6] Zhao L, Yu Q, Gao C, *et al*. Studies of the efficacy of low-dose apatinib monotherapy as third-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer and apatinib's novel anticancer effect by inhibiting tumor-derived exosome secretion [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(10): 2492.

[7] Dai Y, Sun L, Zhuang L, *et al*. Efficacy and safety of low-dose apatinib plus S-1 versus regorafenib and fruquintinib for refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective cohort study [J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(2): 722-731.

[8] Segal NH, Cercek A, Ku G, *et al*. Phase Ⅱ single-arm study of durvalumab and tremelimumab with concurrent radiotherapy in patients with mismatch repair-proficient metastatic colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2200-2208.

[9] Wang Q, Gao J, Di W, *et al*. Anti-angiogenesis therapy overcomes the innate resistance to PD-1/PD-L1 blockade in VEGFA-overexpressed mouse tumor models [J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1781-1799.

[10] Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, *et al*. Effect of combined immune checkpoint inhibition *vs* best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer the Canadian cancer trials group CO.26 study [J]. J Am Med Assoc Oncol, 2020, 6(6): 831-838.

[11] Ren C, Mai ZJ, Jin Y, *et al*. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 plus apatinib for metastatic colorectal cancer: a prospective, single-arm, open-label, phase Ⅱ trial [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(9): 2946-2954.

[12] Pan D, Liu D, Liang L, *et al*. Treatment response, survival benefit and safety profile of PD-1 inhibitor plus apatinib versus apatinib monotherapy in advanced colorectal cancer patients [J]. Front Oncol, 2022, 12: 863392.

[13] Neumann M, Murphy N, Seetharamu N. The evolving role of PD-L1 inhibition in non-small cell lung cancer: a review of durvalumab and avelumab [J]. Cancer Med J, 2022, 5(1): 31-45.

[14] Liu J, Chen Z, Li Y, *et al*. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 731798.

[15] Sun J, Zheng Y, Mamun M, *et al*. Research progress of PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal tumors [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110504.

[16] Ge J, Huang X, Wang P, *et al*. Expression of biogenesis of ribosomes BRX1 is associated with malignant progression and prognosis in colorectal cancer [J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(9): 5595-5602.

[17] Lau SCM, Ryan M, Weiss J, *et al*. Concurrent chemoradiation with or without durvalumab in elderly patients with unresectable stage ⅢⅠ NSCLC: safety and efficacy [J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 2(12): 100251.

[18] Liao X, Li H, Liu Z, *et al*. Clinical efficacy and safety of apatinib in patients with advanced colorectal cancer as the late-line treatment [J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(50): e13635.

（编辑：刘玲玲）