

卡度尼利单抗联合贝伐珠单抗类似物与化疗治疗转移性结直肠癌的疗效评价及生存质量分析



张晓青¹, 刘 帅², 张 凯¹, 贺 晶¹, 王玉超¹, 张 娟¹, 栾 巍¹

1. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科 (呼和浩特 010017)

2. 武警内蒙古总队医院日间病房 (呼和浩特 010041)

【摘要】目的 探索卡度尼利单抗联合贝伐珠单抗类似物和化疗 (FOLFOX/FOLFIRI) 一线治疗 *RAS* 突变、微卫星稳定 (MSS) 型转移性结直肠癌 (mCRC) 的疗效与安全性。**方法** 采用前瞻性单臂探索性研究方法, 选择 2024 年 4 月—2025 年 4 月就诊于内蒙古自治区人民医院的 *RAS* 突变、MSS 型 mCRC 患者为研究对象, 接受卡度尼利单抗 250 mg + 贝伐珠单抗 5 ~ 7.5 mg/kg + FOLFOX/FOLFIRI 方案化疗。主要研究终点为无进展生存期 (PFS), 次要研究终点为客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR), 以及 3、6、12 个月 PFS 率和不良反应发生率等。同时根据欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心 (EORTC QLQ-C30) 量表评估患者治疗前后的生活质量。**结果** 共纳入 32 例患者, 治疗后 ORR 为 53.1%, DCR 达 96.9%。中位 PFS 为 11.4 个月, 95% 置信区间 (CI) (9.6, 13.5) 个月, 中位总生存期尚未达到, 3、6、12 个月的 PFS 率分别为 96.9%、90.6%、46.9%。治疗后常见的不良反应包括骨髓抑制、呕吐/恶心、手足综合征及内分泌毒性。大多数不良反应为 1 ~ 2 级, 少数为 3 级, 未发生 4 ~ 5 级不良反应。亚组分析显示, 东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 ≥ 2 分、原发癌部位为右半结肠、合并肝转移的患者预后显著更差 ($P < 0.05$)。EORTC QLQ-C30 量表评估显示, 患者总体健康状况及功能领域显著改善, 核心症状明显缓解。**结论** 在 *RAS* 突变、MSS 型 mCRC 一线治疗中, 卡度尼利单抗联合贝伐珠单抗类似物及化疗的治疗方案在 ORR、PFS 等关键疗效终点上呈现出一定获益, 且整体安全性可控, 未出现新的、不可耐受的毒性反应, 且对于 ECOG 评分在 0 ~ 1 分、原发癌部位为左半结肠以及无肝转移的患者更有优势。由于纳入样本量较少、随访时间短等局限性, 后续需要开展大型临床研究进一步探索验证。

【关键词】 卡度尼利单抗; 贝伐珠单抗; 转移性结直肠癌; 疗效评价; *RAS* 突变; 无进展生存期; 客观缓解率; 疾病控制率

【中图分类号】 R979

【文献标识码】 A

Efficacy evaluation and quality of life analysis of cadonilimab combined with bevacizumab biosimilar and chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer

ZHANG Xiaoqing¹, LIU Shuai², ZHANG Kai¹, HE Jing¹, WANG Yuchao¹, ZHANG Juan¹, LUAN Wei¹

1. Department of Medical Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

2. Day Ward, Inner Mongolia Armed Police Hospital, Hohhot 010041, China

Corresponding author: LUAN Wei, Email: luan1977@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202606069

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2022MS08075); 内蒙古自治区科技计划项目 (2022YFSH0097); 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目 (YSXH2024KYD04)

通信作者: 栾巍, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: luan1977@126.com

【Abstract】Objective To explore the efficacy and safety of cadonilimab combined with bevacizumab biosimilar and chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) as first-line treatment for RAS-mutated, microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods** Using a prospective, single-arm exploratory study, patients with RAS-mutated, MSS mCRC who visited the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from April 2024 to April 2025 were selected. They received chemotherapy with 250 mg of cadonilimab plus 5-7.5 mg/kg of bevacizumab and FOLFOX/FOLFIRI regimens. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), and the secondary endpoints were objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), as well as PFS rates at 3, 6, and 12 months and the incidence of adverse reactions. Additionally, the quality of life of patients before and after treatment was assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) scale. **Results** A total of 32 patients were enrolled, with an ORR of 53.1% and a DCR of 96.9% after treatment. The median PFS was 11.4 months, with a 95% confidence interval (CI) of (9.6, 13.5) months. The median overall survival was not reached. The PFS rates at 3, 6, and 12 months were 96.9%, 90.6%, and 46.9%, respectively. Common adverse reactions after treatment included myelosuppression, vomiting/nausea, hand-foot syndrome, and endocrine toxicity. Most adverse reactions were grade 1 to 2, with a few being grade 3. No grade 4 to 5 adverse reactions occurred. Subgroup analysis showed that patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score ≥ 2 , primary cancer site in the right-sided colon, and concurrent liver metastasis had significantly poorer prognosis ($P < 0.05$). The EORTC QLQ-C30 scale assessment showed improvements in patients' overall health status and functional domains, with core symptoms significantly alleviated. **Conclusion** In the first-line treatment of RAS-mutated, MSS mCRC, the treatment regimen combining cadonilimab with bevacizumab analogues and chemotherapy showed certain benefits in key efficacy endpoints such as ORR and PFS, with manageable overall safety. No new or intolerable toxicities were observed, and it has advantages for patients with ECOG scores of 0-1, with a primary tumor in the left-sided colon, and without liver metastasis. Due to limitations such as a small sample size and short follow-up time, large-scale clinical studies should be conducted in the future for further exploration and verification.

【Keywords】 Cadonilimab; Bevacizumab; Metastatic colorectal cancer; Efficacy evaluation; RAS-mutated; Progression-free survival; Objective response rate; Disease control rate

结直肠癌是全球常见的恶性肿瘤，2020 年世界卫生组织估算的全球新发结直肠癌患者超过 193 万人，死亡超过 93 万人^[1]。该病早期临床症状不明显，就诊时有近 30% 的患者已有远处转移，全身化疗联合分子靶向治疗成为转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer, mCRC）的标准治疗方案^[2-4]。目前 mCRC 的一线标准治疗为以奥沙利铂或伊立替康为基础的双药或三药化疗联合靶向药物，但患者获益有限，仍然面临着治愈率低和死亡率高的生存难题^[5]。近年来，免疫治疗改变了多种肿瘤的治疗格局，但在晚期结直肠癌患者中，免疫治疗仅对微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）或错配修复缺陷（mismatch repair deficient, dMMR）的患者获益明显，而对于大多数微卫星稳定

（microsatellite stability, MSS）/错配修复功能正常（proficient mismatch repair, pMMR）的 mCRC 患者治疗效果有限^[5]。KEYNOTE-028 研究^[6]中接受程序性死亡受体 1（programmed death-1, PD-1）单抗治疗的 mCRC 患者整体治疗效果并不理想，且从治疗中获益的人群集中在特定的分子亚型中，其中 MSS 型患者采用免疫单药治疗几乎无效。尽管如此，多项临床研究也陆续给出积极信号，提示通过合理的联合治疗策略，免疫治疗或许能成为 MSS/pMMR mCRC 患者的潜在治疗突破口^[7]。一项 II 期临床研究 Atezo-TRIBE^[8]结果显示，在 FOLFOXIRI + 贝伐珠单抗一线治疗不可切除晚期结直肠癌的基础上加用阿替利珠单抗可显著延长患者无进展生存期（progression-free survival, PFS），总生存期（overall survival, OS）

也有改善趋势。面对“单免”联合方案的局限性,以及不同微卫星状态 mCRC 免疫治疗潜力的不确定性,“双免”联合治疗的相关探索也在逐步推进中。MEDETREME 研究 (NCT03202758)^[9] 结果表明,“双免”联合化疗在 RAS 突变的 MSS mCRC 一线可实现高客观缓解率 (objective response rate, ORR) 与疾病控制率 (disease control rate, DCR), 为这类免疫“冷”肿瘤提供新的联合治疗策略。

卡度尼利单抗是我国自主研发的抗 PD-1 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的双特异性抗体, 可促进肿瘤特异性 T 细胞免疫活化相应的免疫抑制通路^[10]。目前卡度尼利单抗已获批胃癌和宫颈癌 2 个适应证, 且在治疗肝癌、肺癌、胰腺癌、食管鳞癌等多种晚期实体瘤的多项临床研究中展示出良好的抗肿瘤活性, 具有可控的安全性^[11-14]。在免疫治疗的时代背景下, 结直肠癌 MMR/MSI 分类系统的免疫治疗仍在不断探索中, 虽然仅 MSI-H/dMMR 患者免疫治疗获益显著, 但根据已有研究, 对于 MSS 型 mCRC, 相较于一线标准治疗, 免疫检查点抑制剂联合治疗通过改变肿瘤微环境, 提高肿瘤的免疫原性, 也可能有所获益。基于此, 本研究采用前瞻性单臂探索性设计, 旨在评估卡度尼利单抗联合贝伐珠单抗类似物及化疗方案 (FOLFOX/FOLFIRI) 一线治疗 RAS 突变、MSS 型 mCRC 的疗效、安全性以及生活质量, 并通过亚组分析进一步探索各种临床特征对于 mCRC 疗效及预后的影响, 以期为此类患者提供新证据参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2024 年 4 月—2025 年 4 月内蒙古自治区人民医院经组织学或细胞学确诊 mCRC 患者。纳入标准: ①经组织学或细胞学确诊的 mCRC 受试者, 既往接受过或未接受过抗肿瘤治疗, 不适合根治性手术切除或局部治疗; ②根据实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版标准^[15], 至少有 1 个可测量病灶; ③肿瘤样本被确认 RAS 突变阳性、MSS 型; ④入组时年龄 18 ~ 75 周岁, 超过 75 周岁的患者由研究者综合评估后决定入组; ⑤美国

东部肿瘤协作组织 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分^[16] 0 ~ 3 分, 患者体力功能下降仅由肿瘤相关临床表现引起; 无明显免疫、化疗禁忌证, 无妊娠或哺乳期; 实验室检查符合治疗安全范围, 无严重器官功能衰竭及无法配合治疗的情况等; ⑥患者的预计生存期大于 3 个月。排除标准: ①病理检查未明确诊断或合并其他恶性肿瘤患者; ②对免疫、靶向治疗、铂类、氟尿嘧啶类药物过敏的患者; ③存在严重骨髓抑制 (中性粒细胞计数绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$; 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$; 血红蛋白 $< 80 g/L$) 或存在严重心、肝、肾、肺等重要脏器功能衰竭, 无法耐受系统治疗者; ④活动性或既往有过明确的炎症性肠病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病史的患者; ⑤既往或当前存在需要系统性糖皮质激素治疗的患者。本研究所有纳入患者均自愿参加本试验并签署书面知情同意书, 经内蒙古自治区人民医院伦理委员会审查批准 (伦理批件编号: SC-07/01KT2024007)。

1.2 样本量估算

采用 PASS 15.0 软件, 基于中位生存时间置信区间精确度法进行样本量估算。参考相关的双药化疗联合靶向治疗的相关研究数据, 主要研究终点中位 PFS (mPFS) 为 9.5 个月^[17-21], 假设本研究的 mPFS 为 11 个月, 设定双侧 $\alpha = 0.05$ (95% 置信区间), 容许误差 15%, 采用指数分布近似, 预计脱落率 10%, 计算基础有效样本量。受单中心入组条件限制, 最终连续纳入 32 例患者。

1.3 干预措施

受试者用药: 贝伐珠单抗 (齐鲁制药有限公司, 规格: 100 mg : 4 mL /支, 批号: 201908003KEA) 5 ~ 7.5 mg/kg + 卡度尼利单抗 (康方生物医药有限公司, 规格: 125 mg /瓶, 批号: BA104P202401003) 250 mg + FOLFOX/FOLFIRI 化疗方案, 每 2 周为 1 个周期, 共 4 ~ 8 个周期。每个周期第 1 天按顺序先给予贝伐珠单抗静脉滴注, 再进行化疗药物给药, FOLFOX 方案的具体药物: 奥沙利铂 (四川汇宇制药股份有限公司, 规格: 10 mL : 50 mg /瓶, 批号: 1907321162、2012301812) 85 mg/m², ivd; 亚叶酸钙 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 10 mL : 0.1 g /支, 批号: 2020111404) 400 mg/m², ivd; 氟尿嘧啶 (津药和平制药有限公司, 规格: 10 mL : 0.25 g /支, 批号: 2101291)

400 mg/m², ivd, 然后每天 1 200 mg/m², 持续 2 d 静脉泵入 (总量 2 400 mg/m²); FOLFIRI 方案的具体药物: 伊立替康 (齐鲁制药有限公司, 规格: 5 mL: 100 mg/瓶, 批号: EB7E3003) 180 mg/m², ivd; 亚叶酸钙 400 mg/m², ivd; 氟尿嘧啶 400 mg/m², ivd, 然后每天 1 200 mg/m², 持续 2 d 静脉泵入 (总量 2 400 mg/m²)。卡度尼利单抗在化疗结束后 24 h 静脉滴注。

对于治疗 4 周期评估达到客观缓解者, 可提前终止奥沙利铂, 进行维持治疗; 病情稳定者继续完成至最多 8 周期诱导化疗, 随后转入维持治疗; 维持治疗方案为贝伐珠单抗 5 ~ 7.5 mg/kg + 卡度尼利单抗 250 mg + 卡培他滨片 (齐鲁制药有限公司, 规格: 0.5g, 批号: 3J1743DE3) 1 000 mg/m², po, bid; 连续 14 d, 休息 7 d, 每 3 周为 1 个周期。若患者出现病情进展或不能耐受或死亡, 则停止该治疗方案。

其中, ECOG 评分 2 ~ 3 分患者入组前强制完善基线化验检查, 治疗周期期间每周完成临床症状评估、血常规及生化检测; ECOG 评分 0 ~ 1 分患者每周评估。ECOG 评分 2 ~ 3 分患者治疗前给予预防性支持治疗, 包括止吐、升白预防、营养支持、镇痛管理等, 降低治疗毒性。在治疗期间对所有受试者进行固定时间点的肿瘤影像学评估, 在首次用药后 54 周内以每 6 ~ 8 周 (± 7 d) 进行 1 次肿瘤评估, 随后以每 12 周 (± 7 d) 进行 1 次肿瘤评估, 主要的评估内容为腹盆腔增强 CT、胸部 CT、肿瘤标志物、生化、血常规, 通过电话随访、门诊就诊、住院观察等随访记录患者的用药时间、剂量、相关不良反应等, 所有患者至少随访 12 个月, 随访截止时间为 2026 年 4 月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

以治疗前最近一次的胸腹部增强 CT 或磁共振成像检查、血常规、肝功能、肾功能、离子、肌钙蛋白、心肌酶及甲状腺功能等检查结果为基线资料用于评价后续疗效, 受试者在首次用药后 54 周内以每 6 ~ 8 周 (± 7 d) 进行 1 次肿瘤评估, 随后以每 12 周 (± 7 d) 进行 1 次肿瘤评估, 直至影像学进展或终止研究治疗, 并根据 RECIST 1.1 评估治疗疗效。完全缓解 (complete remission, CR) 定义为所有靶病灶消失, 无新病灶出现, 且肿瘤标志物正常, 至少维持 4 周; 部分缓解

(partial response, PR) 定义为靶病灶最大径之和较基线水平减少 $\geq 30\%$, 至少维持 4 周; 疾病进展 (progressive disease, PD) 定义为靶病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$, 且增加绝对值 ≥ 5 mm; 或出现新病灶; 或非靶病灶明确进展; 疾病稳定 (stable disease, SD) 定义为靶病灶最大径之和缩小未达 PR 标准 ($< 30\%$), 或增大未达 PD 标准 ($< 20\%$), 介于 PR 和 PD 之间; PFS 定义为从治疗开始至肿瘤进展或死亡的时间; 3、6、12 个月 PFS 率定义为所有治疗开始的患者中, 在 3、6、12 个月时仍未出现 PD 或死亡的患者比例; ORR 定义为 CR 和 PR 的患者总数占可评价患者总数的比例; DCR 定义为 CR、PR 和 SD 的患者总数占可评价患者总数的比例。

1.4.2 不良反应评价

根据不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版^[22] 评价患者治疗期间观察到的不良反应。

1.4.3 生活质量评价

根据欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-C30) 量表, 可对癌症患者的生活质量进行全面且多维度的评估。该量表由 30 个条目组成, 分为 5 个功能领域, 即躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能和社会功能; 9 个症状领域, 即疲劳、疼痛、恶心呕吐、气促、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻、经济困难; 1 个代表总体健康状况的领域。计算量表得分时, 先计算领域的粗分。将各个领域所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数, 即可得到该领域的粗分。为了使得各领域得分能相互比较, 可将其转化为 0 ~ 100 的标准化得分。功能领域和总体健康状况领域得分越高说明功能状况和生命质量越好, 症状领域得分越高表明症状或问题越多 (生命质量越差)^[23]。在对接受治疗方案的患者进行评估时, 治疗前通过量表问卷形式记录这 30 个条目的情况, 并计算相应分数; 在治疗 4 ~ 8 个周期后, 再次对 30 个条目进行记录并计算分数, 随后对治疗前后的分数进行统计学分析, 以此评估治疗方案对患者生活质量产生的影响。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。

组间比较采用两独立样本 t 检验；同一组患者治疗前后对比采用配对样本 t 检验；计数资料以 n (%) 表示；生存分析采用 Kaplan-Meier 法，用 Graphic Prism 9 进行绘制生存曲线和疗效图。采用 R 语言 (4.4.3 版本) 软件进行数据统计分析及图形绘制。以 PFS 为结局指标，进行探索性亚组分析，通过 Cox 比例风险回归模型计算各亚组的风险比及 95% 置信区间 (confidence interval, CI)，采用森林图可视化展示各亚组结果。统计学检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入了 32 例患者，其中男性 18 例 (56.3%)，女性 14 例 (43.7%)，中位年龄为 69 (52~75) 岁。23 例 (71.9%) 患者拒绝接受程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 检测。具体见表 1。

2.2 临床疗效分析

32 例患者接受入组方案治疗后，其中 17 例患者 (53.1%) 实现了 PR，14 例患者 (43.8%) 为 SD，1 例患者 (3.1%) 为 PD，ORR 为 53.1%，DCR 为 96.9%。与基线水平相比，肿瘤回归率的百分比见图 1。按不同化疗药物进行分组，2 组患者 ORR、DCR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具体见表 2。

32 例患者中位 PFS 为 11.4 个月，95%CI (9.6, 13.5)，中位 OS 尚未达到。1 例患者仍在接受治疗，4 例患者已停止治疗 (2 例死亡，2 例 PD 后拒绝治疗)。3 个月 PFS 率为 96.9%，95%CI (79.8%, 99.5%)；6 个月 PFS 率为 90.6%，95%CI (73.7%, 96.9%)，12 个月 PFS 率为 46.9%，95%CI (29.1%, 62.8%)。具体见图 2。

亚组分析中，ECOG 评分 ≥ 2 分 [风险比 (hazard ratio, HR) = 3.32, 95%CI (1.16, 9.51), $P = 0.03$]、右半结肠原发肿瘤 [HR = 3.68, 95%CI (1.17, 11.55), $P = 0.03$]、合并肝转移 [HR=4.58, 95%CI (1.42, 14.80), $P = 0.01$] 患者预后较差，具体见表 3。

2.3 安全性评估

本研究患者出现了不同程度的不良反应，其中骨髓抑制、呕吐/恶心、手足综合征及内分泌毒

表 1 纳入患者的基线特征 [n (%)]

Table 1. Baseline characteristics of the included patients [n (%)]

指标	结果
年龄 (岁)	
< 60	10 (31.2)
≥ 60	22 (68.8)
性别	
女	14 (43.7)
男	18 (56.3)
ECOG 评分 (分)	
0~1	11 (34.4)
≥ 2	21 (65.6)
原发癌部位	
左半结肠	9 (28.1)
右半结肠	11 (34.4)
直肠	12 (37.5)
化疗方案	
FOLFOX	25 (78.1)
FOLFIRI	7 (21.9)
转移灶数量 (个)	
1	24 (75.0)
≥ 2	8 (25.0)
肝转移	
无	9 (28.1)
有	23 (71.9)
肺转移	
无	26 (81.3)
有	6 (18.7)
原发肿瘤切除情况	
无	20 (62.5)
有	12 (37.5)
RAS 突变	
KRAS	25 (78.1)
NRAS	3 (9.4)
其他	4 (12.5)
PD-L1 表达	
CPS ≤ 1	6 (18.7)
CPS > 1	3 (9.4)
不清楚	23 (71.9)

注：CPS. 联合阳性分数。

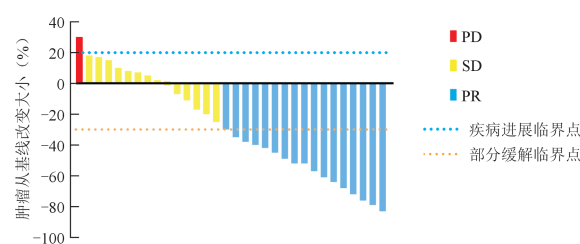


图 1 最佳反应瀑布图

Figure 1. Best response waterfall chart

表 2 2组患者的疗效[n (%)]

Table 2. The efficacy of the patients in two groups [n (%)]

疗效指标	FOLFOX 组 (n=25)	FOLFIRI 组 (n=7)	χ^2	P
CR	0 (0.0)	0 (0.0)		
PR	14 (56.0)	4 (57.1)		
SD	10 (40.0)	3 (42.8)		
PD	1 (4.0)	0 (0.0)		
ORR	14 (56.0)	4 (57.1)	0.142	0.706
DCR	24 (96.0)	7 (100.0)	0.478	0.489

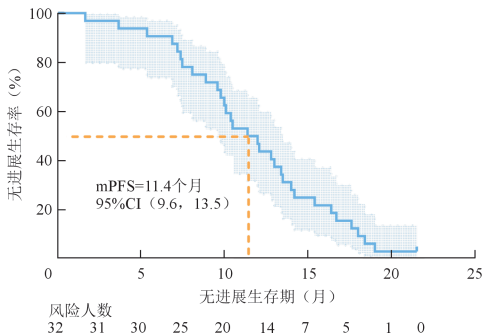


图 2 PFS 生存曲线

Figure 2. PFS survival curve

性的发生率较高，均超过30%。这些不良反应多数为轻到中度（1~2级），仅极少数病例达到3级的严重程度，未观察到4级不良反应。具体见表4。

表 3 不同亚组中的PFS获益

Table 3. PFS benefit across different subgroups

变量	HR (95%CI)	P
年龄（岁）		
< 60	Reference	
≥ 60	0.49 (0.21, 1.18)	0.11
性别		
女	Reference	
男	0.45 (0.18, 1.13)	0.09
ECOG评分（分）		
0~1	Reference	
2~3	3.32 (1.16, 9.51)	0.03
原发肿瘤部位		
左半结肠	Reference	
右半结肠	3.68 (1.17, 11.55)	0.03
直肠	1.14 (0.35, 3.68)	0.82
化疗方案		
FOLFOX	Reference	
FOLFIRI	2.60 (0.92, 7.33)	0.07
转移灶数量（个）		
1	Reference	
≥ 2	1.39 (0.54, 3.59)	0.50
肝转移		
无	Reference	
有	4.58 (1.42, 14.80)	0.01

2.4 生活质量评估

所有患者治疗前后EORTC QLQ-C30评分比较结果显示，功能领域中躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能以及症状领域中的疲劳、疼痛、食欲丧失、便秘症状较前有明显改善，恶心和呕吐症状较前好转，总体健康状况的领域较前有明显改善，其他较前变化不明显（表5）。PR和SD患者治疗前后以及2组之间EORTC QLQ-C30评分比较结果显示，PR组患者在躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能、疲劳、恶心呕吐等方面较治疗前有明显改善（ $P < 0.05$ ），且PR组患者较SD组在情绪功能、疲劳、食欲丧失、总体健康状况改善更明显（ $P < 0.05$ ）（表6）。

续表 3

变量	HR (95%CI)	P
肺转移		
无	Reference	
有	1.00 (0.29, 3.47)	1.00
原发肿瘤切除情况		
无	Reference	
有	1.67 (0.69, 4.03)	0.25
RAS突变		
KRAS	Reference	
NRAS	1.00 (0.22, 4.46)	1.00
其他	0.31 (0.07, 1.39)	0.13
PD-L1 表达		
CPS ≤ 1	Reference	
CPS > 1	4.50 (0.70, 28.97)	0.11
不清楚	3.04 (0.87, 10.67)	0.08

注：CPS.联合阳性分数；Reference.参照。

表 4 治疗相关不良反应 [n (%)]

Table 4. Treatment-related adverse reaction [n (%)]

不良反应	所有级别	1级	2级	3级
中性粒细胞减少	21 (65.6)	16 (50.0)	3 (9.3)	2 (6.3)
恶心、呕吐	17 (53.1)	12 (37.5)	5 (15.6)	0 (0.0)
手足综合征	11 (34.4)	7 (21.9)	4 (12.5)	0 (0.0)
内分泌毒性	10 (31.3)	7 (21.9)	3 (9.3)	0 (0.0)
神经毒性	9 (28.1)	7 (21.9)	1 (3.1)	1 (3.1)
转氨酶升高	9 (28.1)	6 (18.7)	2 (6.3)	1 (3.1)
贫血	8 (25.0)	5 (15.6)	1 (3.1)	2 (6.3)
血小板减低	6 (18.7)	4 (12.5)	2 (6.3)	0 (0.0)
疲乏	6 (18.7)	5 (15.6)	1 (3.1)	0 (0.0)
高血压	5 (15.6)	4 (12.5)	1 (3.1)	0 (0.0)
便秘	5 (15.6)	3 (9.3)	2 (6.3)	0 (0.0)
腹泻	4 (12.5)	2 (6.3)	2 (6.3)	0 (0.0)
皮肤毒性	3 (9.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)
肺毒性	2 (6.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)

表 5 治疗前后 EORTC QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)Table 5. Comparison of EORTC QLQ-C30 scores before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

项目	治疗前	治疗后	t	P
躯体功能	38.3 ± 14.5	54.2 ± 16.7	4.07	< 0.001
角色功能	28.6 ± 17.5	66.7 ± 15.7	9.17	< 0.001
情绪功能	36.8 ± 20.5	60.7 ± 18.4	4.91	< 0.001
认知功能	60.7 ± 26.6	71.2 ± 27.6	1.55	0.131
社会功能	31.6 ± 22.8	54.3 ± 24.4	3.85	< 0.001
疲劳	75.6 ± 19.3	48.3 ± 22.8	5.17	< 0.001
恶心、呕吐	35.7 ± 18.6	26.4 ± 19.7	1.94	0.061
疼痛	54.4 ± 27.2	35.7 ± 25.8	2.82	0.008
气促	23.6 ± 23.5	17.8 ± 25.3	0.95	0.350
失眠	45.4 ± 25.7	39.7 ± 29.1	0.83	0.413
食欲丧失	58.3 ± 18.6	27.4 ± 17.6	6.83	< 0.001
便秘	60.6 ± 28.4	37.8 ± 30.5	3.10	0.004
腹泻	37.4 ± 23.7	28.7 ± 26.5	1.38	0.177
经济困难	32.8 ± 27.4	29.5 ± 24.9	0.50	0.620
总体健康状况	35.0 ± 12.6	60.8 ± 10.1	9.04	< 0.001

表 6 PR 和 SD 患者治疗前后 EORTC QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 6. Comparison of EORTC QLQ-C30 scores before and after treatment between patients with PR and SD ($\bar{x} \pm s$, points)

项目	时间点	PR 组 (n=17)	SD 组 (n=14)	t	P
躯体功能	治疗前	39.6 ± 14.5	36.7 ± 13.8	0.57	0.573
	治疗后	53.2 ± 12.7 ^a	52.7 ± 14.1 ^a	0.10	0.921
角色功能	治疗前	25.6 ± 18.5	29.5 ± 16.4	0.62	0.541
	治疗后	65.7 ± 13.4 ^a	55.4 ± 14.8 ^a	2.01	0.054
情绪功能	治疗前	36.8 ± 22.5	40.4 ± 18.1	0.49	0.627
	治疗后	65.7 ± 15.3 ^a	45.7 ± 13.3	3.89	< 0.001
认知功能	治疗前	61.7 ± 23.6	62.7 ± 21.1	0.12	0.905
	治疗后	72.5 ± 18.8	68.1 ± 16.3	0.70	0.490
社会功能	治疗前	30.6 ± 24.8	33.7 ± 21.4	0.37	0.714
	治疗后	55.8 ± 21.4 ^a	41.8 ± 23.8	1.71	0.099
疲劳	治疗前	73.6 ± 14.3	76.2 ± 22.8	0.39	0.699
	治疗后	41.3 ± 19.8 ^a	65.3 ± 21.7	3.24	0.003
恶心、呕吐	治疗前	34.7 ± 14.6	37.3 ± 21.5	0.40	0.692
	治疗后	23.4 ± 17.4 ^a	31.4 ± 12.4	1.42	0.167
疼痛	治疗前	51.4 ± 24.2	54.6 ± 26.1	0.36	0.721
	治疗后	31.7 ± 24.6 ^a	46.7 ± 23.9	1.74	0.093
气促	治疗前	21.8 ± 22.5	24.3 ± 21.4	0.32	0.751
	治疗后	17.5 ± 20.3	23.3 ± 17.5	0.85	0.402
失眠	治疗前	42.4 ± 24.7	45.3 ± 27.9	0.31	0.758
	治疗后	38.7 ± 27.1	44.4 ± 26.7	0.60	0.554
食欲丧失	治疗前	57.3 ± 18.6	54.5 ± 19.3	0.40	0.692
	治疗后	26.4 ± 16.3 ^a	42.4 ± 21.5	2.26	0.032
便秘	治疗前	61.6 ± 28.6	58.5 ± 27.2	0.31	0.758
	治疗后	33.3 ± 33.4 ^a	55.4 ± 26.1	2.02	0.053
腹泻	治疗前	38.8 ± 23.6	37.1 ± 21.4	0.21	0.835
	治疗后	25.4 ± 19.3	31.6 ± 24.3	0.79	0.436
经济困难	治疗前	33.7 ± 27.3	28.7 ± 24.5	0.54	0.594
	治疗后	30.6 ± 26.4	26.4 ± 21.5	0.48	0.635
总体健康状况	治疗前	35.4 ± 12.5	34.6 ± 11.8	0.19	0.850
	治疗后	74.3 ± 11.4 ^a	45.7 ± 14.9	5.79	< 0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来，随着分子标志物检测技术的进步及相关靶向药物的不断研发，结直肠癌的精准分子分型诊断和靶向治疗已取得较好的临床成果，化疗联合分子靶向治疗成为 mCRC 的标准治疗方案，但临床结局仍不理想^[24-26]。尽管免疫联合治疗被认为是具有潜力的癌症治疗策略^[27]。面对以免疫抑制或免疫“荒漠”状态为特征的 MSS 型结直肠癌，临床上一直在寻找更好的治疗措施。CheckMate 9X8 研究^[28] 尽管未达到主要 PFS 终点，但纳武利尤单抗组在 12 个月后显示出更高的 PFS 率，较对照组有更好的持续应答时间，表明 MSS 型结直肠癌患者可能从免疫联合治疗中获

益。另一项真实世界研究通过对比化疗和贝伐珠单抗联合或不联合 PD-1 单抗一线治疗 MSS 型 mCRC 患者，结果显示，相较于传统治疗，联合免疫治疗未带来获益^[29]。因此，对于 MSS/pMMR 的结直肠癌患者，免疫治疗的应用仍需进一步探索及验证。

本研究中免疫治疗药物选择了我国自主研发的双特异性抗体卡度尼利单抗^[30]，其本身结构优势，不仅能提高恶性肿瘤的治疗效果，还降低了 PD-1/CTLA-4 双抗毒性^[31]。本研究中，患者中位 PFS 为 11.4 个月，ORR 为 53.1%，DCR 达 96.9%，相较于国内外双药化疗联合靶向治疗的标准治疗方案，此方案在生存时间方面有所提升。其中，ARTIST 研究^[17] 结果显示，FOLFIRI

联合贝伐珠单抗治疗组的mPFS为8.3个月，ORR为35%，DCR为82.1%。同样，AIO CHARTA研究^[20]中，FOLFOX联合贝伐珠单抗治疗组的mPFS为10.3个月，ORR为61%，DCR为89%。但相较于目前PD-1/PD-L1单抗联合化疗和贝伐珠单抗治疗方案获益不明显。BBCAP研究^[32]显示，信迪利单抗联合贝伐珠单抗及CapeOX在RAS突变/MSSmCRC的mPFS为11.5个月，ORR为84%。Atezo-TRIBE^[8]研究中，在FOLFOXIRI+贝伐珠单抗一线治疗不可切除晚期结直肠癌的基础上加用阿替利珠单抗，患者mPFS为13.1个月，ORR为64%。分析上述结果原因，首先，本研究纳入患者多为高龄患者，可能对肿瘤治疗的反应降低，耐受性变差。研究表明，衰老会通过改变肿瘤微环境，如分泌大量促炎细胞因子，形成慢性低度炎症微环境，影响免疫检查点分子的表达和功能^[33]，通常表现为抑制性检查点的普遍上调，导致免疫耐受性增强和抗肿瘤免疫监视功能减弱^[34]。此外，高龄患者组织灌注能力下降，肿瘤间质纤维化程度更高，导致肿瘤内部乏氧加剧诱导化疗耐药，同时限制T细胞、药物分子向肿瘤内部渗透。其次，本研究中71.9%（23例）患者有肝脏转移，既往研究表明，合并肝转移的结直肠癌患者往往免疫响应较差，生存预后不良^[31]，本研究中也观察到了类似结果。结直肠癌肝转移是mCRC中最常见的转移类型，但由于复杂的内在因素，肝转移灶的肿瘤微环境发生结构性重塑，呈免疫抑制状态，这也解释了部分肝转移患者在治疗后期进行影像学评估时，原发病灶缩小，而肝转移病灶增大，考虑可能与肿瘤内空间异质性有关^[35-36]，即肝转移灶与原发灶的分子特征存在差异，此方案可能对原发灶仍有效，但对肝转移灶无效，而肿瘤内空间异质性的增加已被证明与较差的患者预后有关^[37]。另外，研究纳入大量ECOG评分为3分的患者，患者一般体力状况差，常合并多种基础疾病和脏器功能不全等问题，可能长期服用降压药、降糖药等基础药物，与抗肿瘤药物存在代谢通路竞争或药效学拮抗，从而降低抗肿瘤药物的血药浓度；同时，这类患者生活自理能力显著受限，长期卧床会导致心肺功能下降、肠道蠕动减慢、深静脉血栓等风险升高，会加重治疗引起的相关不良反应，同时也降低了机体对治疗应激的修复能力。

本研究患者不良反应多数为轻到中度（1~2级），仅极少数病例达到3级的严重程度，没有因不良反应出现死亡或停药情况。对于大部分骨髓抑制1级的患者口服生血宝合剂，2~3级的患者根据个体情况予以人粒细胞集落刺激因子注射液；肝功能异常的患者主要予以保肝药物治疗；奥沙利铂治疗出现神经毒性的患者，嘱患者注意保暖。贝伐珠单抗引起的不良反应主要为高血压，嘱患者密切监测血压及降压治疗，警惕脑血管不良反应的发生；免疫治疗相关不良反应较少，较轻的皮疹，嘱患者不要抓挠，可外用炉甘石洗剂止痒；甲状腺功能减退的患者服用左甲状腺素钠片；有2例患者考虑治疗诱发了免疫相关性肺炎，予以甲泼尼龙40 mg规律治疗后症状缓解。此外，本研究采用QLQ-C30量表对患者的生活质量进行全面且多维度的评估，发现患者总体健康状况领域较前有明显改善，功能领域和症状领域总体较前有所好转。对PR和SD患者EORTC QLQ-C30评分进行分层分析比较结果显示，PR组患者较SD组患者在情绪功能、疲劳、食欲丧失、总体健康状况改善更明显。相关研究表明，卡度尼利单抗联合治疗的任何级别免疫相关不良反应发生率与免疫检查点抑制剂联合方案（45.7%）相当，甚至低于PD-L1+CTLA-4抑制剂联合治疗（61.1%）^[38]。因此，该联合方案安全性特征稳定可控，且能有效改善患者生活质量。

本研究采用前瞻性单臂研究设计，首先，因为卡度尼利单抗作为全球首个获批上市的PD-1/CTLA-4双特异性抗体，其在mCRC中的应用仍处于探索阶段，尤其是卡度尼利单抗联合化疗+贝伐珠单抗的三联一线方案，目前国内外尚无大样本确证性研究数据，缺乏中国人群的疗效与安全性基线数据，在效应量尚不明确的背景下，直接开展随机对照试验缺乏可靠的样本量估算依据；其次，前瞻性单臂设计可通过较小样本快速获取ORR、不良反应发生率等核心数据，初步验证该三联方案的抗肿瘤活性与耐受度，为后续大样本多中心随机对照试验提供关键的效应量参数与安全性支撑。同时，晚期结直肠癌患者对新型免疫联合治疗的临床需求迫切，单臂设计在保障治疗规范性的前提下，满足了患者接受前沿双抗联合方案的治疗意愿，更易获得受试者的知情同意与治疗依从性。

本研究尚存在一些局限性：第一，本研究为一项真实世界研究，为了提高研究结果的外部真实性与临床适用性，纳入 ECOG 评分 3 分的肿瘤患者，此类患者通常体力状态差，可能导致一定偏倚；同时，研究样本量较小，可能导致疗效和安全性差异的检验效能不足，更深入的研究需要广泛的样本数据；第二，随访周期较短，未能充分评估 OS、长期治疗安全性及远期复发风险等关键结局指标，难以全面反映治疗的长期获益与风险；第三，由于随访困难，本研究仅设计基线和诱导治疗结束两个 EORTC QLQ-C30 评估节点，未预设维持治疗阶段生活质量重复评估，存在患者报告结局随访频次不足的局限；最后，鉴于目前已存在较多相关传统研究，本研究未设置同期对照组，仅能通过自身前后对比或描述性分析呈现结果，无法客观量化本研究方案的相对疗效优势，可能导致疗效评估存在偏倚，需要通过其他相关生物标志物进行分层亚组的随机对照试验来验证研究结果。

综上所述，本研究针对 RAS 突变、MSS 型 mCRC 一线治疗展开的探索性分析表明，卡度尼单抗联合贝伐珠单抗类似物及化疗的治疗方案，在 ORR、PFS 等关键疗效终点上呈现出一定优势，且整体安全性可控，未出现新的、不可耐受的毒性反应，且对于 ECOG 评分在 0~1 分、原发癌部位为左半结肠以及无肝转移的患者更有优势。未来还需要开展多中心或前瞻性多样本的 III 期临床研究，结合不同基因突变类型、MSS 等分子标志物分层分析，在扩大纳入患者范围的同时优化方案剂量，进一步探索此方案的临床应用价值。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Bekall-Saab T. A decade of progress: advances in the third-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Am J Manag Care*, 2024, 30(Suppl. 2): S23–S30. DOI: [10.37765/ajmc.2024.89545](https://doi.org/10.37765/ajmc.2024.89545).
- 3 Xu J, Tang Z. Progress on angiogenic and antiangiogenic agents in the tumor microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1491099. DOI: [10.3389/fonc.2024.1491099](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1491099).
- 4 Li F, Lin Y, Li R, et al. Molecular targeted therapy for metastatic colorectal cancer: current and evolving approaches[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14(000): 11. DOI: [10.3389/fphar.2023.1165666](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1165666).
- 5 张晓玲, 范文轩, 杜云毅, 等. 微卫星稳定/错配修复完整型结直肠癌的免疫联合治疗进展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(8): 725–736. [Zhang XL, Fan WX, Du YY, et al. Application of immune combination therapy in MSS/pMMR-type colorectal cancer: current status and future perspectives[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2024, 46(8): 725–736.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20230904-00116](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20230904-00116).
- 6 Wookey V, Grothey A. Update on the role of pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer[J]. *Ther Adv Gastroenterol*, 2021, 14: 17562848211024460. DOI: [10.1177/17562848211024460](https://doi.org/10.1177/17562848211024460).
- 7 Gomar M, Najafi M, Aghili M, et al. Durable complete response to pembrolizumab in microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Daru*, 2021, 29: 501–506. DOI: [10.1007/s40199-021-00404-w](https://doi.org/10.1007/s40199-021-00404-w).
- 8 Antoniotti C, Borelli B, Rossini D, et al. Atezo-TRIBE: a randomised phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab alone or in combination with atezolizumab as initial therapy for patients with unresectable metastatic colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 683. DOI: [10.1186/s12885-020-07169-6](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07169-6).
- 9 Thibaudin M, Fumet JD, Chibaudel B, et al. First-line durvalumab and tremelimumab with chemo-therapy in RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a phase 1b/2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2087–2098. DOI: [10.1038/s41591-023-02497-z](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02497-z).
- 10 Zhang T, Lin Y, Gao Q. Bispecific antibodies targeting immunomodulatory checkpoints for cancer therapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(3): 181–195. DOI: [10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0002](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0002).
- 11 Gao X, Xu N, Li Z, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1134–1146. DOI: [10.1016/s1470-2045\(23\)00411-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00411-4).
- 12 Shen L, Zhang Y, Li Z, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, doubleblind, phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1163–1170. DOI: [10.1038/s41591-024-03450-4](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03450-4).
- 13 Qu W, Gao J, Zhang B, et al. Efficacy, safety and DNA methylation analysis of cadonilimab combined with taxane and cisplatin as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): updated results from an open-label, multicenter phase II trial (AK104-IIT-014)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4_suppl): 463. DOI: [10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.463](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.463).
- 14 Chen QY, Guo SS, Luo Y, et al. Efficacy and safety of cadonilimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (COMPASSION-06): a phase II multicenter study[J]. *Oral Oncol*, 2024, 151: 106723. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2024.106723](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106723).
- 15 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026).

- 16 Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution[J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(7): 1135–1141. DOI: [10.1016/0959-8049\(95\)00664-8](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00664-8).
- 17 Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(10): 682–689. DOI: [10.5732/cjc.011.10188](https://doi.org/10.5732/cjc.011.10188).
- 18 Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3502–3508. DOI: [10.1200/JCO.2005.10.017](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.017).
- 19 Parikh AR, Lee FC, Yau L, et al. MAVERICC, a randomized, biomarker-stratified, phase II study of mFOLFOX6–bevacizumab versus FOLFIRI–bevacizumab as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 2988–2995. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1221](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1221).
- 20 Schmoll HJ, Mann J, Meinert F, et al. Efficacy and quality of life for FOLFOX/bevacizumab +/- irinotecan in first-line metastatic colorectal cancer—final results of the AIO CHARTA trial[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(2): 233–241. DOI: [10.1038/s41416-023-02496-4](https://doi.org/10.1038/s41416-023-02496-4).
- 21 Tang WT, Ren L, Liu TS, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the BECOME randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3175–3184. DOI: [10.1200/JCO.20.00174](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00174).
- 22 Freitas-martinez A, Santana N, Arias-santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90–92. DOI: [10.1016/j.ad.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009).
- 23 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365–76. DOI: [10.1093/jnci/85.5.365](https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365).
- 24 Heinemann V, Von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065–1075. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4).
- 25 Wang F, Dai G, Deng Y, et al. Efficacy and safety of chemotherapy combined with bevacizumab in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a prospective, multicenter, observational, non-interventional phase IV trial[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33: 490–499. DOI: [10.21147/j.issn.1000-9604.2021.04.06](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.04.06).
- 26 Prager GW, Taieb F, Fakhri M, et al. Trifluridine Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388: 1657–1667. DOI: [10.1016/j.dld.2025.09.024](https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.09.024).
- 27 Yang M, Cui M, Sun Y, et al. Mechanisms, combination therapy, and biomarkers in cancer immunotherapy resistance[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 338. DOI: [10.1186/s12964-024-01711-w](https://doi.org/10.1186/s12964-024-01711-w).
- 28 Lenz HJ, Parikh A, Spigel DR, et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008409. DOI: [10.1136/jitc-2023-008409](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008409).
- 29 Gao Z, Wang XY, Shen ZC, et al. Real-world comparison of chemotherapy plus bevacizumab with or without immunotherapy as first-line therapy in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(24): 108298. DOI: [10.1136/jitc-2023-008409](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008409).
- 30 Pang X, Huang Z, Zhong T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity[J]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2180794. DOI: [10.1080/19420862.2023.2180794](https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2180794).
- 31 Liang W, Guo Z, Zhang Y, et al. Infusion-related reactions induced by cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody): seven case reports[J]. *Case Rep Oncol*, 2024, 17(1): 361–369. DOI: [10.1159/000535504](https://doi.org/10.1159/000535504).
- 32 Wang Y, Jia R, Si H, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus bevacizumab and CAPOX as first-line treatment for patients with RAS-mutant, microsatellite stable, metastatic colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 422. DOI: [10.1186/s12885-025-13794-w](https://doi.org/10.1186/s12885-025-13794-w).
- 33 Gu J, Zhou J, Chen Q, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39: 110986–111004. DOI: [10.1016/j.celrep.2022.111122](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111122).
- 34 周慧聪, 邵亚娟. 老年肿瘤微环境对免疫检查点抑制剂治疗的影响[J]. *基础医学与临床*, 2025, 45(9): 1139–1143. [Zhou HC, Shao YJ. Impact of the aging tumor microenvironment on immune checkpoint inhibitors therapy[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2025, 45(9): 1139–1143.] DOI: [10.16352/j.issn.1001-6325.2025.09.1139](https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2025.09.1139).
- 35 Sun Y, Wu P, Zhang Z, et al. Integrated multi-omics profiling to dissect the spatiotemporal evolution of metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 135–156. e17. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.11.010).
- 36 Syed AK, Whisenant JG, Barnes SL, et al. Multiparametric analysis of longitudinal quantitative MRI data to identify distinct tumor habitats in preclinical models of breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1682. DOI: [10.3390/cancers12061682](https://doi.org/10.3390/cancers12061682).
- 37 Shi Z, Huang X, Cheng Z, et al. MRI-based quantification of intratumoral heterogeneity for predicting treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Radiology*, 2023, 308(1): e222830. DOI: [10.1148/radiol.222830](https://doi.org/10.1148/radiol.222830).
- 38 Ei OB, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119: 1–12. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.002).

收稿日期: 2026 年 06 月 24 日 修回日期: 2026 年 08 月 01 日

本文编辑: 李 阳 洗静怡