



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250489

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250489>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(10):2106-2118.

·专题研究·

## 基于真实世界的微卫星稳定型晚期结直肠癌免疫联合策略优化研究

苟悦<sup>1,2</sup>, 胡尔雅<sup>1,2</sup>, 刘萍<sup>4</sup>, 曾梦思<sup>5</sup>, 骆晴晴<sup>6</sup>, 张向阳<sup>1,2,7</sup>, 蔡长景<sup>1,2</sup>, 申竑<sup>1,2</sup>, 赵枫<sup>2,3</sup>, 曾珊<sup>1,2</sup>

[中南大学湘雅医院 1.肿瘤科 3.心脏大血管外科,湖南长沙 410008; 2.国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),湖南长沙 410008; 4.湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院腹部放疗科,湖南长沙 410013; 5.湖南省常德市第一人民医院肿瘤科,湖南常德 415003; 6.湖南省人民医院肿瘤科,湖南长沙 410005; 7.香港城市大学生物医学院,香港 999077]

### 摘要

**背景与目的:**微卫星稳定型(MSS)结直肠癌(CRC)对免疫检查点抑制剂(ICI)反应不佳,缺乏有效的免疫治疗策略。抗血管生成药物如贝伐珠单抗(BEV)可改善肿瘤免疫微环境并与ICI协同。本研究基于多中心真实世界数据,比较MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者不同免疫联合方案的疗效,探索最优治疗模式。

**方法:**回顾性纳入2019年11月—2025年2月在湖南四家三甲医院接受系统治疗的100例MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者,患者的治疗方案分为单纯化疗、化疗+靶向、单纯免疫、免疫+化疗、免疫+靶向及免疫+化疗+靶向。主要终点为总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),次要终点为客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)。此外,在接受免疫治疗的患者中,根据是否联合BEV进一步进行亚组分析。

**结果:**在全部100例患者中,免疫+化疗+靶向组的ORR与DCR最高(分别为32.0%和76.0%),且该组为唯一出现完全缓解(CR)病例的治疗方式。与化疗或免疫单药相比,免疫+化疗+靶向组OS明显延长( $P<0.05$ ),虽PFS改善未达统计学意义,但生存曲线在治疗后期出现明显分离趋势。在免疫治疗亚组分析中,含BEV方案的疗效显著优于无BEV方案:DCR分别为75.0%和48.8%,中位OS为18.9个月和11.5个月,中位PFS为13.8个月和7.2个月,差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$ )。Cox回归分析显示,与单纯化疗相比,免疫+化疗+靶向组的死亡风险( $HR=0.11$ )及疾病进展风险( $HR=0.25$ )明显降低(均 $P=0.002$ )。脉管侵犯是PFS的不良影响因素( $HR=3.0$ , $P=0.007$ )。

**结论:**多中心真实世界研究结果显示,免疫联合化疗及靶向治疗可显著改善MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者的DCR和生存结局,其中含BEV的三联方案表现最优。BEV可能通过改善免疫微环境、促进效应T细胞浸润实现免疫增敏效应,为免疫“冷”型CRC提供新的治疗方向。未来需开展前瞻性随机研究,以进一步验证其临床价值并明确适用人群。

### 关键词

结直肠肿瘤;微卫星稳定;免疫疗法;贝伐珠单抗;抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号:R735.3

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(82373275, 82403920);湖南自然科学基金资助项目(2024JJ6662)。

**收稿日期:**2025-09-01; **修订日期:**2025-10-15。

**作者简介:**苟悦,中南大学湘雅医学院博士研究生,主要从事消化道肿瘤方面的研究(胡尔雅为共同第一作者)。

**通信作者:**赵枫,Email:[zhaofengxytw@163.com](mailto:zhaofengxytw@163.com)

# Optimization of immunotherapy combination strategies for microsatellite-stable advanced colorectal cancer: a real-world study

GOU Yue<sup>1,2</sup>, HU Erya<sup>1,2</sup>, LIU Ping<sup>4</sup>, ZENG Mengsi<sup>5</sup>, LUO Qingqing<sup>6</sup>, ZHANG Xiangyang<sup>1,2,7</sup>, CAI Changjing<sup>1,2</sup>, SHEN Hong<sup>1,2</sup>, ZHAO Feng<sup>2,3</sup>, ZENG Shan<sup>1,2</sup>

[1. Department of Oncology 3. Department of Cardiovascular Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital), Changsha 410008 China; 4. Department of Radiation Oncology, Hunan Cancer Hospital and the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Changsha 410013, China; 5. Department of Oncology, Changde First People's Hospital, Changde, Hunan 415003, China; 6. Department of Oncology, Hunan Provincial People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China; 7. Department of Biomedical Science, City University of Hongkong, Hong Kong 999077, China]

## Abstract

**Background and Aims:** Microsatellite-stable (MSS) colorectal cancer (CRC) generally exhibits poor responsiveness to immune checkpoint inhibitors (ICIs), and effective immunotherapy strategies remain lacking. Anti-angiogenic agents such as bevacizumab (BEV) can improve the tumor immune microenvironment and act synergistically with ICIs. This multicenter real-world study compared the efficacy of different immunotherapy-based combination regimens in patients with MSS/MSI-L/pMMR advanced CRC, aiming to identify the optimal treatment strategy.

**Methods:** A total of 100 patients with MSS/MSI-L/pMMR advanced CRC who received systemic treatment between November 2019 and February 2025 at four tertiary hospitals in Hunan, China, were retrospectively enrolled. Patients were classified into six treatment groups: chemotherapy alone, chemotherapy + targeted therapy, immunotherapy alone, immunotherapy + chemotherapy, immunotherapy + targeted therapy, and immunotherapy + chemotherapy + targeted therapy. The primary endpoints were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), while secondary endpoints were objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR). Additionally, among patients receiving immunotherapy, subgroup analysis was performed according to BEV administration.

**Results:** Among all 100 patients, the immunotherapy + chemotherapy + targeted therapy group achieved the highest ORR (32.0%) and DCR (76.0%) and was the only regimen yielding a complete response (CR). Compared with chemotherapy or immunotherapy alone, the triplet regimen significantly improved OS ( $P<0.05$ ); although PFS improvement did not reach statistical significance, a clear late-stage separation of survival curves was observed. In the immunotherapy subgroup, BEV-containing regimens achieved markedly better outcomes than non-BEV regimens, with DCR of 75.0% vs. 48.8%, median OS of 18.9 vs. 11.5 months, and median PFS of 13.8 vs. 7.2 months (all  $P<0.001$ ). Cox regression analysis showed that compared with chemotherapy alone, the triplet regimen significantly reduced the risk of death ( $HR=0.11$ ) and disease progression ( $HR=0.25$ ) (both  $P=0.002$ ). Vascular invasion was identified as an adverse prognostic factor for PFS ( $HR=3.0$ ,  $P=0.007$ ).

**Conclusion:** This multicenter real-world study demonstrated that combining immunotherapy with chemotherapy and targeted therapy significantly improves DCR and survival outcomes in patients with MSS/MSI-L/pMMR advanced CRC, with BEV-containing triplet regimens providing the most pronounced benefit. BEV may enhance immune responsiveness by modulating the tumor microenvironment and promoting effector T-cell infiltration, offering a promising therapeutic direction for "immune-cold" CRC. Prospective randomized studies are warranted to further validate its clinical value and define appropriate patient populations.

**Key words** Colorectal Neoplasms; Microsatellite Stability; Immunotherapy; Bevacizumab; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols  
**CLC number:** R735.3

免疫治疗已成为继手术、放疗、化疗和靶向治疗之后的第五大肿瘤治疗基石，在过去10年显著改变了肿瘤治疗格局<sup>[1-2]</sup>。在诸多创新治疗中，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）发挥着核心作用，其通过调控免疫检查点通路，增强机体对肿瘤的天然免疫反应。该类治疗策略尤其在免疫“热”肿瘤中展现出显著疗效，如黑色素瘤、非小细胞肺癌等。ICI在突变负荷高、新抗原表达丰富的肿瘤中疗效尤为显著，然而在免疫“冷”肿瘤以及突变负荷较低的患者中，疗效则显著受限<sup>[3-5]</sup>。

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是全球癌症相关死亡的第三大原因，在我国位居恶性肿瘤发病率的第二位，约有20%的患者在初次诊断时即存在远处转移<sup>[6-7]</sup>。在其不同亚型中，高度微卫星不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）和错配修复缺陷（deficient mismatch repair, dMMR）类型的CRC在免疫治疗中展现出显著潜力。现有研究显示，帕博利珠单抗单药治疗在既往治疗失败的CRC患者中达到约40%的客观缓解率（objective response rate, ORR）<sup>[8-9]</sup>。然而，dMMR/MSI-H亚型仅占早期CRC的约15%，晚期CRC中比例更低，仅为5%<sup>[10-11]</sup>。相比之下，绝大多数CRC患者属于微卫星稳定（microsatellite instability, MSS）、微卫星不稳定低（microsatellite instability low, MSI-L）或错配修复功能正常（proficient mismatch repair, pMMR）类型，这些患者对ICI单药治疗获益极为有限<sup>[2, 12-13]</sup>。

针对MSS/MSI-L/pMMR型CRC的免疫耐药，机制研究提示其具有低突变负荷、免疫“冷”肿瘤以及异常血管生成等特征，限制了效应T细胞浸润与功能发挥<sup>[14-15]</sup>。由此衍生出多种“联合策略”以期重塑肿瘤免疫微环境，包括ICI联合化疗、抗血管生成药物、抗EGFR/抗MAPK通路药物、酪氨酸激酶抑制（tyrosine kinase inhibitor, TKI）以及放疗等，但至今缺乏在指南层面被普遍接受的一线免疫联合方案<sup>[12, 14, 16-17]</sup>。根据《中国肿瘤整合诊治指南（CACA）》和《美国肿瘤临床指南（NCCN）》，

目前针对MSS/MSI-L/pMMR型CRC的治疗仍主要依赖传统细胞毒性化疗方案，如FOLFOX（氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂）或FOLFIRI（氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康），常与贝伐珠单抗（bevacizumab, BEV）或西妥昔单抗等靶向药物联合使用。尽管这些方案在一定程度上可延长总生存期（overall survival, OS），但疗效有限，且常伴随显著毒副反应<sup>[6, 18]</sup>。迄今为止，该类患者尚无获得批准的免疫治疗方案，亟需有效的治疗策略以满足临床需求<sup>[19]</sup>。

在部分关键临床研究中，免疫联合策略并未取得理想结果。例如，IMblaze370研究<sup>[20]</sup>显示，atezolizumab联合cobimetinib或单药治疗在既往治疗失败的三线晚期CRC中，疗效均未优于regorafenib，提示单一通路的免疫增敏作用存在局限性<sup>[21]</sup>。然而，抗血管生成改善肿瘤免疫微环境（“血管正常化”）的生物学基础逐渐得到验证，为“ICI+血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）”联合策略提供了理论支持<sup>[22]</sup>。值得注意的是，部分小样本和早期临床研究[如regorafenib联合程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）抑制剂]已呈现出一定的疗效信号<sup>[23-25]</sup>。目前，MSS型CRC免疫治疗的探索方向主要集中在多种联合策略，包括化疗、靶向、抗血管生成以及双免方案等<sup>[26]</sup>，化疗和靶向治疗可能通过将免疫“冷”肿瘤转换为免疫“热”肿瘤环境，从而为克服MSS型患者对免疫治疗的低反应率，但不同组合模式之间的实际世界比较仍然匮乏<sup>[27]</sup>。

虽然MSS型CRC免疫治疗策略尚不明确，但在晚期后线治疗中仍有部分患者在充分知情后选择进行尝试性用药<sup>[28]</sup>。在此背景下，本研究开展一项来自中国湖南地区4家大型三甲医院的多中心回顾性真实世界队列研究（2019年11月—2025年2月），系统梳理MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者接受免疫治疗的多种联合方案的实际应用与结局，寻找MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者疗效最优的免疫联合方案。研究旨在为MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者的免疫联合提供临床证据支撑，并为

后续前瞻性研究提出可验证的研究假设。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究为多中心回顾性真实世界队列研究, 收集2019年11月—2025年2月期间, 在中国湖南地区四家大型三甲医院(中南大学湘雅医院、湖南省肿瘤医院、湖南省人民医院、常德市第一人民医院)接受治疗的晚期CRC患者电子病历数据。研究遵循《流行病学观察性研究报告加强声明(STROBE)》指南<sup>[29]</sup>, 并按照2024年版《外科病例系列研究报告规范(STROCSS)》撰写<sup>[30]</sup>。本研究获得中南大学湘雅医院伦理委员会批准, 并已

在ClinicalTrials.gov注册(注册号:NCT06849362)。治疗前已与患者(及/或家属)沟通治疗方案, 并取得知情同意。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1)年龄≥18岁, 病理确诊为晚期CRC; (2)子分型为MSS/MSI-L/pMMR型; (3)接受化疗、化疗联合靶向治疗或包含ICI的联合治疗, 治疗方案明确; (4)有完整的临床资料、影像学疗效评估及随访信息。排除标准: (1)诊断为第二原发肿瘤; (2)病理诊断资料缺失或无法确认; (3)影像学可评价疗效的数据。全面收集其人口学和分子特征信息。经过纳入和排除标准的筛选, 共纳入100例患者(图1)。

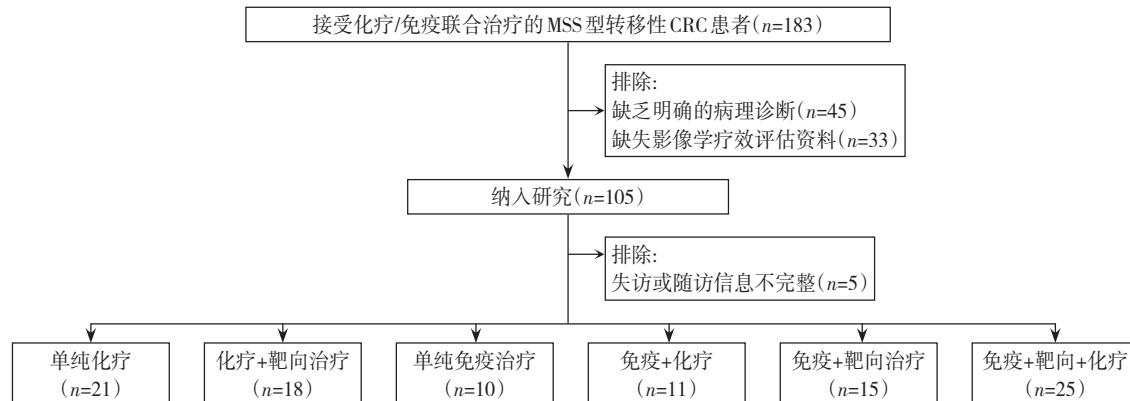


图1 研究对象入组流程图

Figure 1 Flowchart of patient enrollment

### 1.3 分组策略

本研究纳入六种治疗方案, 包括单纯化疗( $n=21$ )、化疗+靶向治疗( $n=18$ )、单纯免疫治疗( $n=10$ )、免疫+化疗( $n=11$ )、免疫+靶向治疗( $n=15$ )、免疫+靶向+化疗( $n=25$ )。并根据现有研究基础进一步开展关键药物亚组分析(BEV组与无BEV组)。化疗方案根据用药记录, 常用方案包括以奥沙利

铂为基础的FOLFOX、CAPOX, 以伊立替康为基础的FOLFIRI(表1)。免疫治疗根据用药记录, 常用药物为卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗和纳武利尤单抗, 均为PD-1抑制剂。靶向治疗根据用药记录, 常用药物为BEV、西妥昔单抗、瑞格非尼和呋喹替尼(表2)。治疗时点根据实施时间分为术前(新辅助)、术后(辅助)两类。

表1 各治疗组化疗方案[n (%)]

Table 1 Chemotherapy regimens among different treatment groups [n (%)]

化疗方案	单纯化疗组( $n=21$ )	化疗+靶向治疗组( $n=18$ )	免疫+化疗组( $n=11$ )	免疫+靶向+化疗组( $n=25$ )
FOLFOX	9(42.9)	12(66.7)	4(36.4)	14(56.0)
CAPOX	4(19.0)	2(11.1)	3(27.2)	1(4.0)
FOLFIRI	8(38.1)	4(22.2)	4(36.4)	10(40.0)

表2 各治疗组靶向治疗方案[n (%) ]  
Table 2 Targeted therapy regimens among different treatment groups [n (%)]

靶向治疗	化疗+靶向组(n=18)	免疫+靶向组(n=15)	免疫+靶向+化疗组(n=25)
BEV	9(50.0)	1(6.7)	19(76.0)
西妥昔单抗	4(22.2)	6(40.0)	6(24.0)
瑞格非尼	0(0.0)	2(13.3)	0(0.0)
呋喹替尼	5(27.8)	6(40.0)	0(0.0)

#### 1.4 研究终点

本研究的主要终点为OS和无进展生存期(progression-free survival, PFS)，次要终点为ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)，ORR=[完全缓解(complete response, CR)+部分缓解(partial response, PR)]/总可评估患者数×100%；DCR=[CR+PR+病变稳定(stable disease, SD)]/总可评估患者数×100%。疗效评估依据实体瘤疗效评估标准RECIST 1.1版<sup>[31]</sup>进行判定。

#### 1.5 统计学处理

所有统计分析均在R软件(version 4.3.0)中完成。分类变量采用例数(百分比)[n (%)]描述，生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，并通过Log-rank检验比较不同组别间差异。同时，采用单因素Cox比例风险回归模型计算各临床变量对OS和PFS的风险比(hazard ratio, HR)及95%置信区间(confidence interval, CI)，以进一步评估潜在预后因素。所有检验均为双侧， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线特征

100例晚期CRC患者均接受了系统治疗，其中，3例单纯化疗患者接受了新辅助治疗，余97例患者均接受术后辅助治疗。随访截止日期为2025年2月28日，截止随访时，所有患者均获得生存状态信息。中位随访时间为10.75个月。各组基线特征总体平衡，患者在年龄、性别分布上较为接近，男性占比在53.3%~81.8%之间，≥60岁患者比例在46.7%~70.0%之间。在肿瘤特征方面，各组间存在一定差异，肿瘤部位分布相对均衡，右半结肠占比在44.0%~61.1%之间；远处转移方面，

化疗+靶向组发生率最低(11.1%)，而免疫+靶向组最高(53.3%)。肿瘤侵犯情况在各组间分布较为一致，发生率在16.7%~30.0%之间，分化类型以中分化为主。肿瘤标志物检测显示，CEA升高比例在免疫+化疗组最高(81.8%)，免疫+靶向+化疗组相对较低(56.0%)；CA19-9升高比例在免疫+化疗组较高(54.5%)，而单纯免疫组和免疫+靶向+化疗组相对较低；CA125升高比例在单纯免疫组中较高(60.0%)，免疫+化疗组最低(9.1%) (表3)。

#### 2.2 整体疗效评估

100例患者中，1例患者获得CR，19例获得PR，36例SD，44例病变进展(progressive disease, PD)。在全部治疗组中，免疫+靶向+化疗联合治疗方案展现出最佳的疗效，其ORR为32.0%，DCR达76.0%，且该组1例(4.0%)达到CR，为所有组别中唯一实现CR的治疗方案。除免疫+靶向+化疗组外，单纯免疫组与化疗+靶向组亦表现出一定的治疗潜力，ORR分别为30.0%与22.2%，DCR分别为60.0%与72.2%。免疫+化疗组的ORR与DCR分别为18.2%与54.5%。相比之下，单纯化疗组与免疫+靶向组的疗效相对有限，ORR分别为14.3%与0，其中免疫+靶向组的DCR最低，仅为26.7%。总体而言，含免疫治疗或多种手段联合的方案在CRC患者中显示出更高的治疗应答和DCR，提示联合治疗策略在提升客观疗效方面可能具有优势。总体来看，在免疫治疗背景下加入化疗及靶向药物可明显提升ORR与DCR。与单纯化疗相比，免疫联合方案不仅提高了肿瘤ORR，也显著降低了PD的比例(单纯化疗组61.9%，化疗+靶向组27.8%，免疫+靶向+化疗组24.0%)。其中，免疫+靶向+化疗组达到缓解(CR+PR)的比例最高(32.0%)，SD比例亦相对较高(44.0%) (表4)。

表3 各方案基线信息[n (%) ]  
**Table 3 Baseline characteristics of patients across treatment groups [n (%) ]**

资料	单纯化疗组 (n=21)	化疗+靶向组 (n=18)	单纯免疫组 (n=10)	免疫+靶向组 (n=15)	免疫+化疗组 (n=11)	免疫+靶向+化疗组 (n=25)
<b>治疗特征</b>						
术前	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
术后	18(85.7)	18(100.0)	10(100.0)	15(100.0)	11(100.0)	25(100.0)
<b>性别</b>						
男	14(66.7)	12(66.7)	6(60.0)	8(53.3)	9(81.8)	17(68.0)
女	7(33.3)	6(33.3)	4(40.0)	7(46.7)	2(18.2)	8(32.0)
<b>年龄(岁)</b>						
≥60	11(52.4)	9(50.0)	7(70.0)	7(46.7)	6(54.5)	16(64.0)
<60	10(47.6)	9(50.0)	3(30.0)	8(53.3)	5(45.5)	9(36.0)
<b>肿瘤部位</b>						
右半结肠	12(57.1)	11(61.1)	6(60.0)	8(53.3)	6(54.5)	11(44.0)
左半结肠+直肠	9(42.9)	7(38.9)	4(40.0)	7(46.7)	5(45.5)	14(56.0)
<b>远处转移<sup>1)</sup></b>						
有	9(42.9)	2(11.1)	4(40.0)	8(53.3)	3(27.3)	8(32.0)
无	6(28.6)	16(88.9)	6(60.0)	6(40.0)	6(54.5)	14(56.0)
<b>脉管侵犯<sup>1)</sup></b>						
有	4(19.0)	3(16.7)	3(30.0)	4(26.7)	3(27.3)	5(20.0)
无	13(61.9)	2(11.1)	5(50.0)	7(46.7)	3(27.3)	13(52.0)
<b>分化类型<sup>1)</sup></b>						
高	1(4.8)	2(11.1)	1(10.0)	0(0.0)	1(9.1)	6(24.0)
中	13(61.9)	14(77.8)	8(80.0)	11(73.3)	7(63.6)	14(56.0)
低	7(33.3)	2(11.1)	1(10.0)	4(26.7)	3(27.3)	5(20.0)
<b>CEA≥5 ng/mL<sup>1)</sup></b>						
是	15(71.4)	12(66.7)	7(70.0)	11(73.3)	9(81.8)	14(56.0)
否	5(23.8)	5(27.8)	2(20.0)	4(26.7)	2(18.2)	10(40.0)
<b>CA19-9≥37 U/mL<sup>1)</sup></b>						
是	7(33.3)	6(33.3)	2(20.0)	6(40.0)	6(54.5)	7(28.0)
否	7(33.3)	2(11.1)	3(30.0)	2(13.3)	3(27.3)	9(36.0)
<b>CA125≥35 kU/L<sup>1)</sup></b>						
是	6(28.6)	4(22.2)	6(60.0)	6(40.0)	1(9.1)	5(20.0)
否	14(66.7)	13(72.2)	2(20.0)	6(40.0)	10(90.9)	17(68.0)

注: 1) 部分患者数据不详

Note: 1) Some patient data were incomplete

表4 各治疗组客观疗效评估  
**Table 4 Objective response evaluation across treatment groups**

组别	CR [n(%)]	PR [n(%)]	SD [n(%)]	PD [n(%)]	ORR(%)	DCR(%)
单纯化疗(n=21)	0(0.0)	3(14.3)	5(23.8)	13(61.9)	14.3	38.1
化疗+靶向(n=18)	0(0.0)	4(22.2)	9(50.0)	5(27.8)	22.2	72.2
单纯免疫(n=10)	0(0.0)	3(30.0)	3(30.0)	4(40.0)	30.0	60.0
免疫+靶向(n=15)	0(0.0)	0(0.0)	4(26.7)	11(73.3)	0.0	26.7
免疫+化疗(n=11)	0(0.0)	2(18.2)	4(36.4)	5(45.5)	18.2	54.5
免疫+靶向+化疗(n=25)	1(4.0)	7(28.0)	11(44.0)	6(24.0)	32.0	76.0

### 2.3 亚组疗效比较

因研究<sup>[32]</sup>表明, BEV联合化疗或放化疗的新辅助治疗方案对局部晚期直肠癌提高肿瘤缓解率和DCR的同时,并未增加严重不良反应,显示出良好的临床安全性与可行性。本研究进一步将接受了免疫治疗的患者( $n=61$ )根据是否联合BEV治疗分为BEV组( $n=20$ )和无BEV组( $n=41$ ),分析BEV在不同免疫联合策略中的潜在增益作用。对接受不同治疗方案CRC患者的疗效分析显示, BEV的联合与肿瘤应答改善相关。BEV组中

1例(5.0%)CR,而无BEV组中无CR病例。两组PR率相近,分别为20.0%与19.5%。然而, BEV组在SD控制方面表现更为突出,SD率达到50.0%,高于无BEV组的29.3%。相应地, BEV组PD患者比例为25.0%,低于无BEV组的51.2%。从综合疗效指标来看, BEV组的ORR为25.0%,略高于无BEV组的19.5%。更为显著的是, BEV组的DCR达到75.0%,较无BEV组(48.8%)提高了26.2%(表5)。

表5 BEV组与无BEV组疗效评估

Table 5 Comparison of treatment efficacy between BEV and non-BEV groups

组别	CR [n(%)]	PR [n(%)]	SD [n(%)]	PD [n(%)]	ORR(%)	DCR(%)
BEV组( $n=20$ )	1(5.0)	4(20.0)	10(50.0)	5(25.0)	25.0	75.0
无BEV组( $n=41$ )	0(0.0)	8(19.5)	12(29.3)	21(51.2)	19.5	48.8

### 2.4 生存分析

**2.4.1 含与不含免疫治疗方案患者的生存情况** 免疫+化疗组中位OS为15.6个月,而单纯化疗组为12.3个月( $P=0.487$ ),中位PFS分别为7.9个月与6.1个月( $P=0.297$ )。虽然差异未达到统计学意义,但含免疫方案的OS曲线在治疗后约6个月开始出现分离,并在随访后期保持较长生存尾迹(图2A-B)。与化疗+靶向组相比,免疫+靶向+化疗组OS明显延长。两组的Kaplan-Meier曲线在约10~12个月开始分离,免疫+靶向+化疗组在12个月与24个月时的存活率均更高。Log-rank检验显示差异有统计学意义( $P=0.048$ )(图2C)。该结果提示,在含靶向治疗的基础上联合免疫可带来额外、持久的OS获益。在免疫+化疗与免疫+靶向+化疗组之间,虽然PFS差异无统计学意义( $P=0.761$ ),但两组中后期出现分离趋势(图2D),提示三联方案在DCR方面更有优势。短期进展事件的减少并未转化为显著的PFS延长,可能与真实世界人群异质性及后续治疗干扰有关。

**2.4.2 不同免疫联合模式患者的生存情况** 为明确不同含免疫治疗方案的差异,寻找最优化的免疫治疗方案,本研究比较了含免疫治疗的三种方案的生存结局。结果显示,免疫+靶向+化疗组的OS与PFS均明显优于其他三组。在OS方面,免疫+靶向+化疗组中位OS最长(18.6个月),明显高于单纯免疫组(8.6个月)、免疫+化疗组(13.2个月)与免疫+靶向组(11.1个月)( $P<0.001$ )(图3A)。在

PFS方面,免疫+靶向+化疗组同样表现出明显优势(免疫+靶向+化疗组7.8个月、单纯免疫组5.1个月、免疫+化疗组6.9个月、免疫+靶向组5.8个月)( $P<0.001$ )(图3B),提示“化疗+免疫+靶向”三联方案可实现协同效应,产生更持久的抗肿瘤活性。

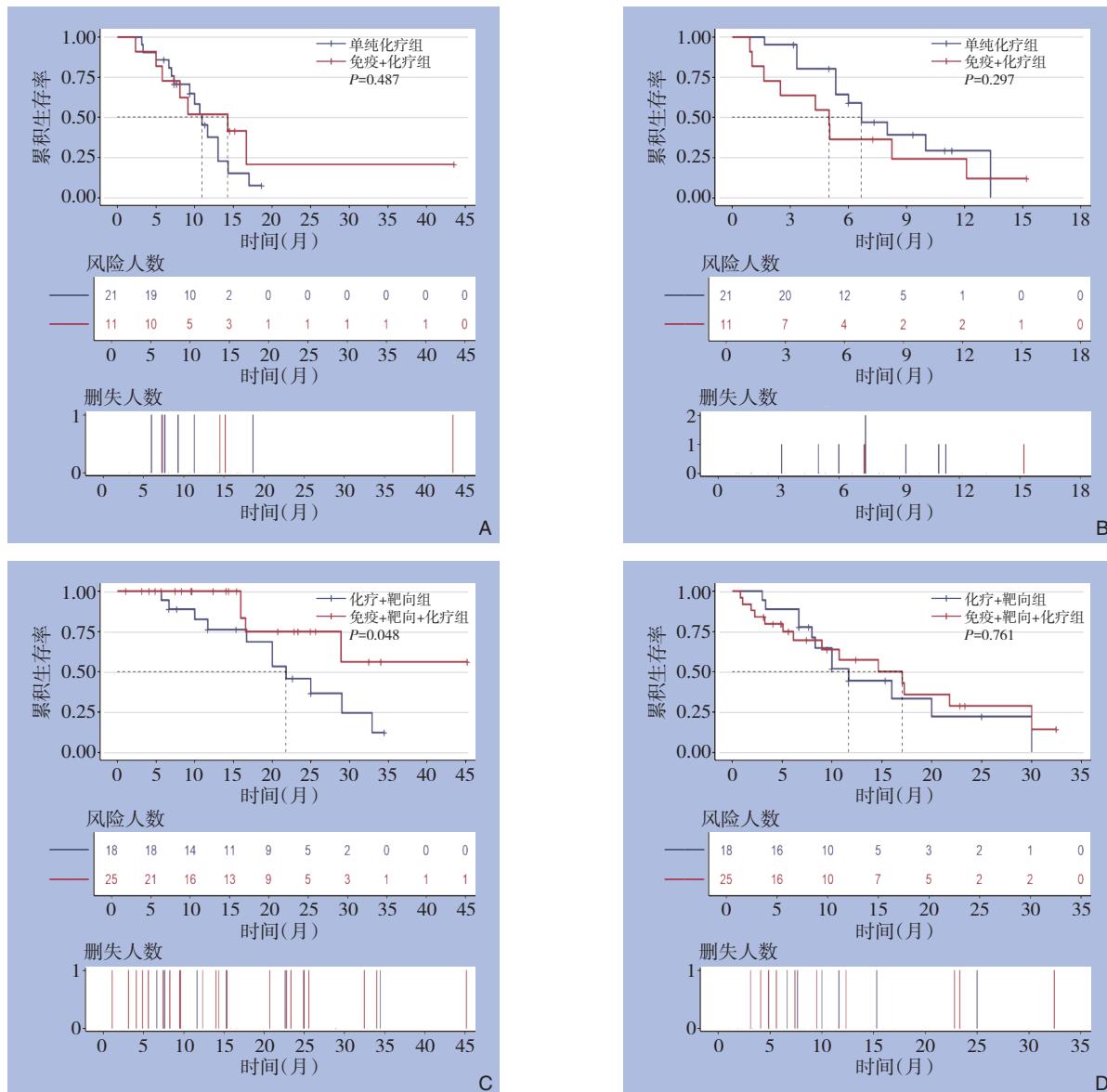
**2.4.3 含与不含BEV治疗的免疫联合方案患者的生存情况** 将接受免疫治疗的患者分BEV组与无BEV组进行比较。结果显示,在OS方面, BEV组中位OS为18.9个月,明显长于无BEV组的11.5个月( $P<0.001$ )(图4A)。BEV组的OS曲线在治疗约6个月后即开始分离,并在随访末期保持更高的生存尾迹,提示联合BEV可带来持续的长期生存获益。在PFS方面, BEV组中位PFS为13.8个月,亦明显优于无BEV组的7.2个月( $P<0.001$ )(图4B)。

### 2.5 接受免疫治疗的患者预后影响因素分析

为进一步明确影响免疫联合治疗预后的临床相关因素,本研究在接受免疫治疗的患者中进行单因素Cox回归。在OS的分析中,年龄、性别、原发部位、淋巴结转移、脉管侵犯、肿瘤标志物(CEA、CA19-9、CA125)等临床参数与OS差异均未达统计学意义(均 $P>0.05$ )。其中,CEA升高( $HR=1.8$ , 95%CI=0.68~4.9,  $P=0.241$ )与CA125升高( $HR=1.9$ , 95%CI=0.82~4.6,  $P=0.131$ )患者呈生存风险增加趋势。在组织学分化程度方面,中分化( $HR=5.8$ , 95%CI=0.73~47.00,  $P=0.104$ )和低分化( $HR=3.0$ , 95%CI=0.40~23.00,  $P=2.868$ )的死

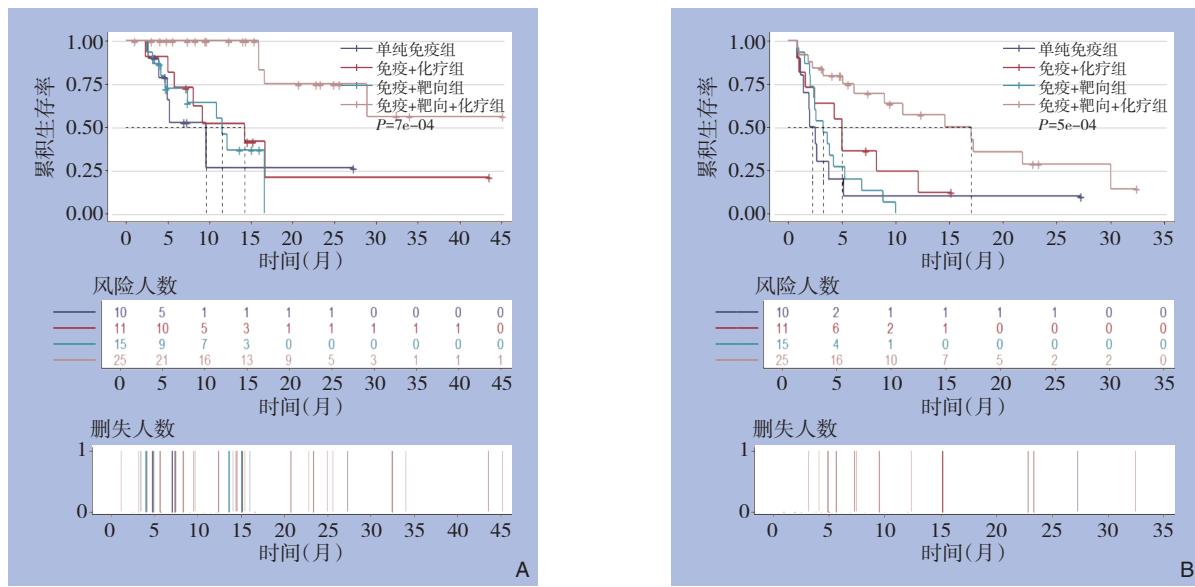
亡风险高于高分化患者,提示分化程度较差的肿瘤可能预后不良。整体而言,OS分析未发现有统计学意义的独立危险因素,但部分变量(特别是分化程度及血清肿瘤标志物水平)呈现潜在的不良趋势(表6)。在PFS的分析中,脉管侵犯是明显不良因素( $HR=3.0$ , 95% CI=1.40~6.80,  $P=0.007$ );淋巴结转移( $HR=1.90$ , 95% CI=0.97~3.60,  $P=0.062$ )与CEA升高( $HR=1.90$ , 95% CI=0.95~

3.70,  $P=0.071$ )呈边缘性不利趋势;其余变量(年龄、性别、原发部位、CA19-9、CA125、分化程度)未见明显关联(表7)。以单纯化疗组为参照的单因素Cox回归分析森林图结果显示,免疫+靶向+化疗组死亡风险明显降低( $HR=0.11$ , 95% CI=0.029~0.44,  $P=0.002$ )(图5A);PD风险明显降低( $HR=0.25$ , 95% CI=0.11~0.59,  $P=0.002$ )(图5B)。



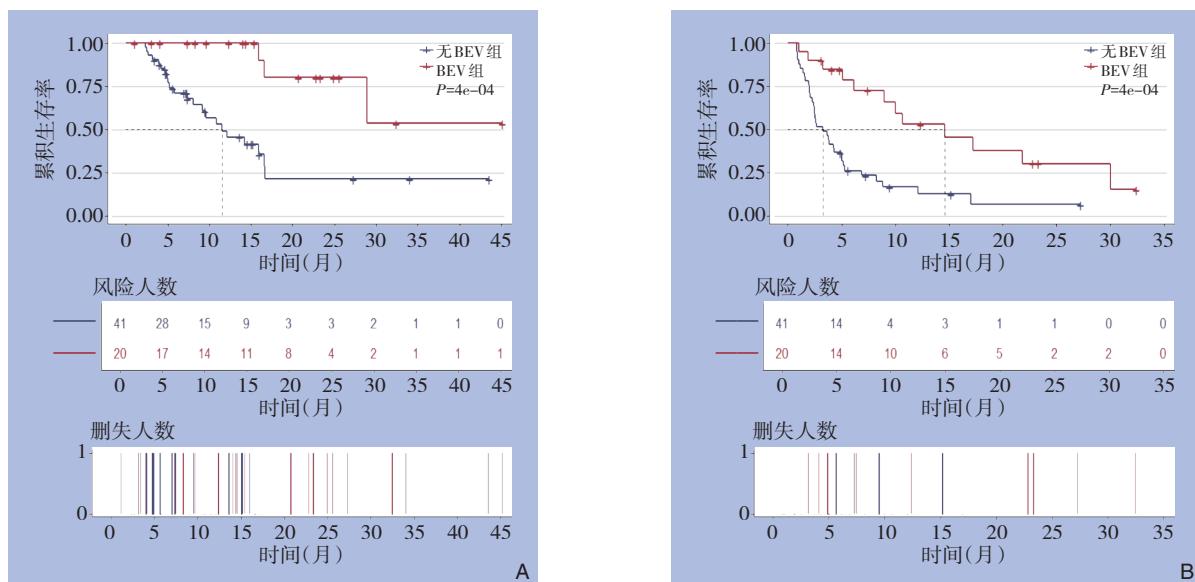
**图2 含免疫治疗与不含免疫治疗患者的生存曲线 A: 单纯化疗组与免疫+化疗组患者OS曲线; B: 单纯化疗组与免疫+化疗组患者PFS曲线; C: 化疗+靶向组与免疫+靶向+化疗组OS曲线; D: 化疗+靶向组与免疫+靶向+化疗组PFS曲线**

**Figure 2 Survival curves of patients with and without immunotherapy** A: OS curves of chemotherapy vs. immunotherapy + chemotherapy; B: PFS curves of chemotherapy vs. immunotherapy + chemotherapy; C: OS curves of chemotherapy + targeted therapy vs. immunotherapy + chemotherapy + targeted therapy; D: PFS curves of chemotherapy + targeted therapy vs. immunotherapy + chemotherapy + targeted therapy



**Figure 3** Survival curves across different immunotherapy-based combination regimens

**A:** Comparison of OS among groups; **B:** Comparison of PFS among groups



**Figure 4** Survival curves of patients receiving immunotherapy with or without BEV

**A:** OS comparison between BEV and non-BEV groups; **B:** PFS comparison between BEV and non-BEV groups

表6 接受免疫治疗的患者OS的单因素Cox分析

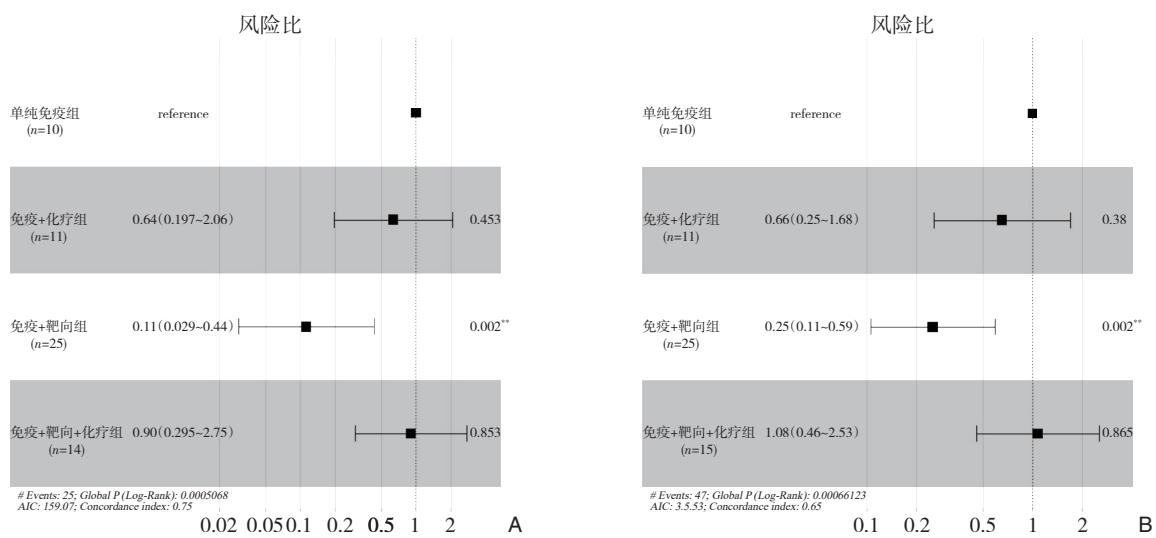
Table 6 Univariate Cox analysis for overall survival in patients receiving immunotherapy

变量	HR(95% CI)	P
年龄(≥60岁 vs. <60岁)	0.97(0.44~2.20)	0.949
性别(男 vs. 女)	1.00(0.46~2.30)	0.978
原发部位(左半 vs. 右半)	1.40(0.61~3.00)	0.450
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.50(0.64~3.70)	0.343
脉管侵犯(有 vs. 无)	1.80(0.57~5.70)	0.320
CEA(≥5 ng/mL vs. <5 ng/mL)	1.80(0.68~4.90)	0.241
CA19-9(≥37 U/mL vs. <37 U/mL)	1.20(0.44~3.50)	0.689
CA125(≥35 kU/L vs. <35 kU/L)	1.90(0.82~4.60)	0.131
分化程度		
高分化	1.00	—
中分化	5.80(0.73~47.00)	0.104
低分化	3.00(0.40~23.00)	2.868

表7 接受免疫治疗的患者PFS的单因素Cox分析

Table 7 Univariate Cox analysis for progression-free survival in patients receiving immunotherapy

变量	HR(95% CI)	P
年龄(≥60岁 vs. <60岁)	1.20(0.64~2.20)	0.582
性别(男 vs. 女)	1.20(0.68~2.30)	0.483
原发部位(左半 vs. 右半)	1.10(0.6~1.90)	0.814
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.90(0.97~3.60)	0.062
脉管侵犯(有 vs. 无)	3.00(1.4~6.80)	0.007
CEA(≥5 ng/mL vs. <5 ng/mL)	1.90(0.95~3.70)	0.071
CA19-9(≥37 U/mL vs. <37 U/mL)	1.70(0.77~3.70)	0.192
CA125(≥35 kU/L vs. <35 kU/L)	0.83(0.43~1.60)	0.588
分化程度		
高分化	1.00	—
中分化	1.10(0.42~2.90)	0.843
低分化	2.00(0.79~5.90)	0.182

图5 单因素Cox回归分析森林图 A: OS; B: PFS  
Figure 5 Forest plots of univariate Cox regression analyses A: OS; B: PFS

### 3 讨 论

免疫治疗已成为现代肿瘤学的重要基石, 在多种实体瘤中均显示出显著疗效。目前获批临床应用的ICI主要包括针对PD-1、程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)及CTLA-4的单克隆抗体<sup>[33-34]</sup>。然而, 受MSS型CRC生物学特性的限制, 其可选治疗方案仍然有限, CACA和NCCN指南亦未针对该亚型提出推荐的免疫治疗策略, 使得MSS型CRC成为免疫治疗研发的重点与难点<sup>[35]</sup>。目前, 相关研究多集中于化疗联合靶向药物的方案, 如FOLFOX或FOLFIRI联合BEV或西妥昔单抗, 这些方案虽仍为治疗骨干, 但生存获

益有限, 且未能满足该人群对有效免疫治疗的迫切需求<sup>[36]</sup>。既往亦有探索化疗联合ICI, 或靶向治疗联合抗血管生成药物等方案的研究, 但多局限于特定患者亚群或单一研究终点, 缺乏对免疫治疗联合策略的系统性评估<sup>[37]</sup>。

与大多数聚焦于MSI-H/dMMR型CRC的研究不同, 本研究专注于MSS/MSI-L/pMMR亚型这一治疗选择匮乏的人群。本研究基于多中心真实世界队列, 对MSS/MSI-L/pMMR型CRC患者接受多种免疫联合治疗方案的疗效与生存结局进行了系统比较, 旨在探索最优化的免疫联合策略。结果显示: (1)含免疫治疗方案总体疗效优于单纯化疗; (2)在免疫背景下进一步联合靶向药物可显著延长OS; (3)三联

方案在DCR及长期生存方面表现最优；(4)含BEV方案显著提高OS与PFS，提示抗血管生成药物在免疫增敏中的关键作用。

在本研究中，免疫+靶向+化疗组的ORR及DCR最高(32%与76%)，并在单因素Cox分析中显著降低死亡及PD风险。与仅联合化疗或靶向的方案相比，免疫+靶向+化疗组的OS曲线在治疗早期即分离并维持长期优势。“化疗+免疫+抗VEGF”三联策略可能通过多路径协同作用实现持久免疫效应，化疗诱导免疫原性死亡，暴露肿瘤抗原，抗血管生成药物改善T细胞浸润；ICI解除免疫抑制，实现效应T细胞再激活<sup>[38]</sup>。

另外，本研究发现，无论在全队列还是免疫亚组中，BEV的加入均显著改善患者的OS与PFS，这一发现与IMpower150研究<sup>[39]</sup>结果相呼应。BEV是一种特异性靶向VEGF的单克隆抗体<sup>[40]</sup>。从机制层面看，抗VEGF与免疫治疗具有生物学互补性从机制上看，VEGF信号可通过多途径抑制抗肿瘤免疫反应：(1)阻碍树突状细胞成熟；(2)上调PD-L1、CTLA-4等免疫检查点；(3)促进调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)与肿瘤相关巨噬细胞募集维持免疫耐受。BEV可逆转肿瘤血管异常化，改善组织灌注与免疫细胞浸润，同时减少免疫抑制性细胞群，从而增强PD-1抑制剂的效应<sup>[41]</sup>。免疫治疗与BEV联用可在抑制VEGF受体信号介导的Treg及CSF1R信号介导的肿瘤相关巨噬细胞的同时，改善免疫微环境，为免疫检查点抗体激活的杀伤性T细胞发挥效应创造更有利的条件<sup>[42-43]</sup>。Tabernero等<sup>[44]</sup>开展的免疫治疗联合化疗研究亦显示，在MSS型CRC患者中可获得显著优于传统方案的ORR与DCR。本研究中BEV组的中位OS(20.3个月)和PFS(11.7个月)均显著优于无BEV组(11.5个月与6.9个月)，进一步验证了抗血管生成策略在MSS型CRC免疫治疗中的“免疫重编程”作用。

本研究纳入了多中心真实世界患者，具有较好的临床外推性，比较了多种免疫联合方案并分析，提供了MSS转移型CRC免疫联合治疗策略的参考。然而，本研究亦存在一定局限。首先，相较于大规模随机对照试验，鉴于目前尚无MSS/MSI-L/pMMR型CRC获批的免疫治疗适应证，本研究所用多中心数据仍然有限，随访时间相对有限，部分患者的长期预后尚需继续观察。且回顾性研

究缺乏随机化、分配隐藏及盲法等方法学细节，增加了偏倚风险。未来应扩大样本量，纳入更具多样性的人群，并结合分子与免疫学特征分析，以进一步明确免疫联合策略在该人群中的地位与最佳应用模式。

本研究基于多中心真实世界队列，系统比较了多种免疫联合方案在MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者中的疗效与生存差异，并重点分析了BEV在联合免疫治疗中的作用。结果显示，免疫联合靶向治疗及化疗显示出最显著的优势，同时含BEV方案在DCR及生存结局方面均优于不含BEV方案，这提示可能为MSS/MSI-L/pMMR型晚期CRC患者带来额外临床获益。

作者贡献声明：苟悦负责研究设计与构思，数据收集与整理，论文初稿撰写；胡尔雅负责数据整理与统计分析，图表制作，文献调研；刘萍、曾梦思、骆晴晴、张向阳负责数据收集；申竑、曾珊负责论文修改；蔡长景负责论文修改，经费支持；赵枫负责研究设计与构思，论文修改。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 刘娇,涂晓璇,刘璐璐,等.嵌合抗原受体T细胞治疗恶性实体瘤新进展[J].浙江大学学报:医学版,2022,51(2):175-184. doi:10.3724/zdxbyxb-2022-0044.  
Liu J, Tu XX, Liu LL, et al. Advances in CAR-T cell therapy for malignant solid tumors[J]. Journal of Zhejiang University: Medical Sciences, 2022, 51(2):175-184. doi:10.3724/zdxbyxb-2022-0044.
- [2] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23):2207-2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699.
- [3] Weng J, Li S, Zhu Z, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):95. doi: 10.1186/s13045-022-01294-4.
- [4] Riley RS, June CH, Langer R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(3):175-196. doi:10.1038/s41573-018-0006-z.
- [5] Rui R, Zhou LQ, He SM. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1212476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476.
- [6] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J].中国实用外科杂志,2023,43(6):602-630. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.06.02.

- National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2023 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2023, 43(6): 602–630. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.06.02.
- [7] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467–1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- [8] Sahin IH, Akce M, Alese O, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms[J]. Br J Cancer, 2019, 121(10):809–818. doi:10.1038/s41416-019-0599-y.
- [9] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2509–2520. doi:10.1056/NEJMoa1500596.
- [10] Yang Q, Huang YY, Zhang KC, et al. Triplet regimen of metronomic capecitabine plus antiangiogenic drug and PD-1 inhibitor as later-line salvage treatment for patients with MSS/pMMR metastatic colorectal cancer: a retrospective study[J]. MedComm (2020), 2025, 6(7):e70174. doi:10.1002/mco.2.70174.
- [11] 黄根钻,李伟.微卫星不稳定性状态对结肠癌患者的临床病理特征及预后的影响[J].中国肿瘤外科杂志,2025,17(1):53–56. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2025.01.009.  
Huang GZ, Li W. Effect of microsatellite instability on clinicopathological features and prognosis of colon cancer patients[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2025, 17(1):53–56. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2025.01.009.
- [12] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study[J]. Ann Oncol, 2025, 36(3):277–284. doi:10.1016/j.annonc.2024.11.012.
- [13] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会.结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J].实用肿瘤杂志,2019,34(5): 381–389. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.05.001.  
The Committee of Colorectal Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology; Genetics Group of the Committee of Colorectal Cancer, China Anti-cancer Association; Genetics Committee of the Committee of Colorectal Cancer, Chinese Medical Doctor Association. Consensus on detection of microsatellite instability in colorectal cancer and other related solid tumors in China[J]. Journal of Practical Oncology, 2019, 34(5):381–389. doi: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.05.001.
- [14] Ros J, Balconi F, Baraibar I, et al. Advances in immune checkpoint inhibitor combination strategies for microsatellite stable colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1112276. doi: 10.3389/fonc.2023.1112276.
- [15] Yu Q, Yuan X. Immune resistance to ICIs in pMMR/MSS mCRC due to a suppressive TIME[J]. Oncology and Translational Medicine, 2025. doi:10.1097/ot9.0000000000000095.
- [16] André T, Cohen R, Salem ME. Immune checkpoint blockade therapy in patients with colorectal cancer harboring microsatellite instability/mismatch repair deficiency in 2022[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2022, 42:1–9. doi:10.1200/EDBK\_349557.
- [17] Takei S, Tanaka Y, Lin YT, et al. Multiomic molecular characterization of the response to combination immunotherapy in MSS/pMMR metastatic colorectal cancer[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(2):e008210. doi:10.1136/jitc-2023-008210.
- [18] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights:colon cancer, version 2.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4):359–369. doi:10.6004/jnccn.2018.0021.
- [19] 吴晓凤,许云华,付广,等.新辅助化疗方案在可切除结肠癌中的应用进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(4): 594–603. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.014.  
Wu XF, Xu YH, Fu G, et al. Progress of application of neoadjuvant chemotherapy in resectable colon cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(4): 594–603. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.014.
- [20] Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370):a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 849–861. doi:10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
- [21] McGregor M, Price TJ. IMblaze 370: lessons learned and future strategies in colorectal cancer treatment[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(21):602. doi:10.21037/atm.2019.08.119.
- [22] 李占霞,杨翔,张国锋.结肠癌抗血管生成治疗研究进展[J].中国普通外科杂志,2006,15(9):707–709. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.09.019.  
Li ZX, Yang X, Zhang GF. Advances in research on anti-angiogenesis therapy for colon cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2006, 15(9): 707–709. doi: 10.3969/j. issn. 1005-6947.2006.09.019.
- [23] Shigeta K, Matsui A, Kikuchi H, et al. Regorafenib combined with PD1 blockade increases CD8 T-cell infiltration by inducing CXCL10 expression in hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001435. doi:10.1136/jitc-2020-001435.
- [24] Arai H, Battaglin F, Wang JY, et al. Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 81:101912. doi:10.1016/j.ctrv.2019.101912.
- [25] Toulmonde M, Guégan JP, Spalato-Ceruso M, et al. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with anti-angiogenics: a phase 2 trial of regorafenib combined with avelumab[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 202. doi: 10.1038/s41392-025-02278-9.
- [26] Yang F, Mao Y, Huang HY, et al. The efficacy and safety of regorafenib/ruquintinib combined with PD-1/PD-L1 for metastatic

- colorectal cancer: a meta-analysis based on single-arm studies[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1579293. doi: [10.3389/fimmu.2025.1579293](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1579293).
- [27] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3):197–218. doi:[10.1038/s41573-018-0007-y](https://doi.org/10.1038/s41573-018-0007-y).
- [28] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2025版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(8):1565–1588. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250402](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250402). Chinese Society of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association, Gastrointestinal Surgery Group, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Colorectal Surgery Group, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (2025 edition) [J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34 (8):1565–1588. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250402](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250402).
- [29] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(8):573–577. doi: [10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010).
- [30] Mueller U, Braun S, Schroeder S, et al. Influence of humeral head material on wear performance in anatomic shoulder joint arthroplasty[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2017, 26(10): 1756–1764. doi:[10.1016/j.jse.2017.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.05.008).
- [31] 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).
- [32] 张旭, 张庆, 郭帅, 等. 联合贝伐珠单抗的新辅助治疗对局部晚期直肠癌的疗效与安全性分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(10):1623–1632. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009). Zhang X, Zhang Q, Guo S, et al. Analysis of efficacy and safety of neoadjuvant therapy combined with bevacizumab for locally advanced rectal cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(10):1623–1632. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009).
- [33] Lin KX, Istl AC, Quan D, et al. PD-1 and PD-L1 inhibitors in cold colorectal cancer: challenges and strategies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12): 3875–3893. doi: [10.1007/s00262-023-03520-5](https://doi.org/10.1007/s00262-023-03520-5).
- [34] Wojtukiewicz MZ, Rek MM, Karpowicz K, et al. Inhibitors of immune checkpoints-PD-1, PD-L1, CTLA-4-new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(3):949–982. doi: [10.1007/s10555-021-09976-0](https://doi.org/10.1007/s10555-021-09976-0).
- [35] Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(4):372–401. doi:[10.3322/caac.21728](https://doi.org/10.3322/caac.21728).
- [36] Redman JM, Tsai YT, Weinberg BA, et al. A randomized phase II trial of mFOLFOX6 + bevacizumab alone or with AdCEA vaccine + avelumab immunotherapy for untreated metastatic colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2022, 27(3):198–209. doi:[10.1093/oncolo/oyab046](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab046).
- [37] Chen JT, Zhou YW, Han TR, et al. Perioperative immune checkpoint inhibition for colorectal cancer: recent advances and future directions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1269341. doi: [10.3389/fimmu.2023.1269341](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1269341).
- [38] Zhou Y, Liu ZC, Yu A, et al. Immune checkpoint inhibitor combined with antiangiogenic agent synergistically improving the treatment efficacy for solid tumors[J]. *Immunotargets Ther*, 2024, 13:813–829. doi:[10.2147/ITT.S494670](https://doi.org/10.2147/ITT.S494670).
- [39] Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1909–1924. doi: [10.1016/j.jtho.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009).
- [40] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86:102017. doi:[10.1016/j.ctrv.2020.102017](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017).
- [41] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24):2288–2301. doi:[10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948).
- [42] Heilmann AM, Perera RM, Ecker V, et al. CDK4/6 and IGF1 receptor inhibitors synergize to suppress the growth of p16INK4A-deficient pancreatic cancers[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3947–3958. doi:[10.1158/0008-5472.CAN-13-2923](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2923).
- [43] Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8<sup>+</sup> T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2):139–148. doi:[10.1084/jem.20140559](https://doi.org/10.1084/jem.20140559).
- [44] Tabernero J, Melero I, Ros W, et al. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: Preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15\_suppl):3002. doi:[10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.3002](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3002).

(本文编辑 姜晖)

**本文引用格式:**苟悦,胡尔雅,刘萍,等.基于真实世界的微卫星稳定的晚期结直肠癌免疫联合策略优化研究[J].中国普通外科杂志,2025,34(10):2106–2118. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250489](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250489)

**Cite this article as:** Gou Y, Hu EY, Liu P, et al. Optimization of immunotherapy combination strategies for microsatellite-stable advanced colorectal cancer: a real-world study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(10):2106–2118. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250489](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250489)