

免疫检查点抑制剂联合血管生成抑制剂治疗 MSS 型转移性结直肠癌的疗效与营养状态的相关性

蔡碧玉¹, 陆怡², 徐超², 姚庆华²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨营养状态与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合血管生成抑制剂治疗微卫星稳定性(microsatellite stability, MSS)转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, CRC)的疗效相关性。[方法] 收集经一、二线标准治疗后, 三线使用 ICI 联合血管生成抑制剂治疗的 MSS 型 mCRC 患者 15 例, 记录患者临床资料及营养状态, 客观描述不同营养状态下肿瘤指标和营养指标的变化情况, 以客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progress-free survival, PFS)为研究指标, 通过 COX 回归分析疗效与营养状态的关系。[结果] 对 15 例三线治疗患者中位随访 3 个月的数据显示, ORR 为 13%, DCR 为 53%, PFS 为 4.05 个月 (1.10 个月~11.40 个月)。基于描述性统计分析, PG-SGA ≥ 9 分患者的肿瘤指标上升幅度总体较 PG-SGA 2~3 分患者偏高; PG-SGA 2~3 分患者的视黄醇结合蛋白较 PG-SGA ≥ 9 分患者的偏高, 观察终点的视黄醇结合蛋白较 PG-SGA 4~8 分患者的偏高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 基于 PFS 指标, PG-SGA 评分 2~3 分患者优于评分 4~8 分患者, 评分 4~8 分患者优于评分 ≥ 9 分患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PG-SGA 4~8 分患者相较于 PG-SGA 2~3 分患者和 PG-SGA ≥ 9 分患者对 PFS 的影响更大 (HR=0.020, 95%CI 为 0.001~0.549)。[结论] 免疫检查点抑制剂联合血管生成抑制剂治疗 MSS 型转移性结直肠癌的疗效与营养状态密切相关, 良好的营养状态可提高其治疗疗效, 改善预后。

关键词: 结直肠癌; 营养状态; 免疫检查点抑制剂; 血管生成抑制剂; 疗效评价

中图分类号: R735.3⁴ 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2022)02-0105-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B005

Immune Checkpoint Inhibitor Combined with Angiogenesis Inhibitor in the Treatment of Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer

CAI Bi-yu¹, LU Yi², XU Chao², YAO Qing-hua²

(1. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To investigate the correlation between nutritional status and immune checkpoint inhibitor (ICI) combined with angiogenesis inhibitor in the treatment of microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC). [Methods] Fifteen patients with MSS type mCRC treated with ICI combined with angiogenesis inhibitor after the first and second line of standard treatment were enrolled. Clinical data and nutritional status were collected for retrospective study. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progress-free survival (PFS) were calculated and the relationship between curative effect and nutritional status was analyzed with Cox regression. [Results] The 3-month follow-up data of 15 patients showed that ORR was 13%, DCR was 53%, and PFS was 4.05 months (1.10~11.40 months). Based on descriptive statistical analysis, the increase of tumor indicators in PG-SGA ≥ 9 group was generally higher than that in PG-SGA 2~3 group. The retinol binding protein in PG-SGA 2~3 group was higher than that in PG-SGA ≥ 9 group, and the retinol binding protein in the observation end point was higher than that in PG-SGA 4~8 group ($P < 0.05$). The PFS indicators in patients with PG-SGA 2~3 were better than those with PG-SGA 4~8, and the PFS indicators in patients with PG-SGA 4~8 were better than those with PG-SGA ≥ 9 ($P < 0.05$). Patients in the PG-SGA 4~8 group had a greater impact on survival than those in the PG-SGA 2~3 group and those in the PG-SGA ≥ 9 group (HR=0.020, 95%CI:0.001~0.549). [Conclusion] The therapeutic effect of MSS type mCRC treated with ICI combined with angiogenesis inhibitor is closely related to nutritional status, good nutritional status can improve the therapeutic effect and prognosis.

Subject words: colorectal cancer; nutritional status; immune checkpoint inhibitor; angiogenesis inhibitor; efficacy evaluation

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2020ZA018, 2022ZA024)

通信作者: 姚庆华, 科主任, 主任中医师, 博士研究生导师, 博士; 中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院) 中西医结合科/营养科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号 (310022); E-mail: yaogh@zjcc.org.cn

收稿日期: 2021-12-30; 修回日期: 2022-01-24

结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤^[1],目前其发病率在全球范围内已位居恶性肿瘤第3位,我国CRC发病率仍呈上升趋势^[2]。外科手术及放化疗是目前CRC患者的主要治疗手段,但术后复发及放化疗导致的副反应仍是影响患者预后导致死亡率上升的问题所在,进一步改善CRC晚期辅助及姑息治疗的策略成为必要。随着基因检测的发展,具有高效力和低毒性的抗血管生成类靶向药物替代了部分化学毒性药物的抗肿瘤治疗方式^[3];通过激活人体自身的免疫系统来清除体内的肿瘤细胞,以达到治疗目的的抗肿瘤免疫疗法^[4-5],也成为临床部分癌症患者的有效选择。但免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗的优势人群是微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)或错配修复基因状态(mismatch repair, MMR)的患者,而在肠癌中占多数的微卫星稳定性(microsatellite stability, MSS)人群的抗肿瘤免疫治疗效果不佳。目前国内外对抗肿瘤免疫治疗联合分子靶向治疗等联合疗法的研究层出不穷^[6],如对于MSS型CRC的REGONIVO研究,其结果成功显示了免疫抑制剂联合血管生成抑制剂有协同作用。此外,临床的营养不良问题越来越受到重视。癌症患者不论是自身癌细胞的侵犯和正常细胞的消耗,还是抗癌治疗导致的各种骨髓抑制、恶心呕吐等毒副作用,都会影响患者的身心健康,导致患者容易出现疼痛、消瘦、进食减少等临床症状,进而发展为营养不良,影响临床诊疗。本研究聚焦于临床困扰癌症患者的常见营养不良问题,回顾性分析探讨MSS型转移性结肠直肠癌中营养不良是否会影响ICI联合血管生成抑制剂抗肿瘤治疗的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集中国科学院大学附属肿瘤医院中西医结合科2020年6月至2021年5月收治的确诊为转移性结肠直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的临床资料。纳入标准:(1)经内镜组织活检病理确诊为CRC;(2)临床分期为IV期者;(3)完成标准一、二线治疗后,且三线治疗使用免疫联合血管生成抑制剂的患者;(4)有进行PG-SGA营养评估者;(5)具

备随访电话及地址,患者及家属愿意配合随访。排除标准:(1)临床资料不全者;(2)术后由于经济等除外肿瘤进展而停止治疗者;(3)患者及其家属不愿意接受随访者;(4)失访者。本研究内容经浙江省肿瘤医院伦理委员会同意。

从中国科学院大学附属肿瘤医院病历系统中查阅患者的临床资料,筛选入组的三线使用免疫检查点抑制剂联合血管生成抑制剂的MSS型mCRC患者,记录其性别、年龄、肿瘤部位、基因突变、远处转移、治疗方案、PG-SGA营养评估、基线及观察终点的肿瘤指标和营养指标。最终入组一、二线标准治疗后的MSS型mCRC患者15例,其中男性10例,女性5例;年龄41~70岁,平均年龄58.2岁(Table 1)。

Table 1 Characteristics of 15 patients with MSS type mCRC(after standard treatment)

Characteristic	N	Proportion (%)
Gender		
Male	10	67
Female	5	33
Tumor site		
Left-side	13	87
Right-side	2	13
Genetic condition		
RAS mutation	10	67
All wild-type	5	33
Distant Metastasis		
Liver	5	33
Lung	4	27
Other	6	40
Combination therapy		
With Sintilimab	4	33
With Nivolumab	3	20
With Toripalimab	8	47
PG-SGA assessment		
0~1 score	0	0
2~3 score	4	27
4~8 score	6	40
≥9 score	5	33

1.2 随访

采用病例查阅及电话随访的方式,末次随访时间为2021年8月20日,中位随访时间3个月。获取患者治疗疗效及预后情况等信息,分析客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progress-free survival, PFS)等。

1.3 评价标准

①结肠直肠恶性肿瘤的诊断标准参照中华人民共

和国卫生部《中国常见恶性肿瘤诊治规范》,且根据病理学诊断明确为结直肠恶性肿瘤。②近期疗效评估根据实体瘤治疗疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)^[7]:完全缓解(complete response,CR):所有目标病灶完全消失,并维持4周以上;部分缓解(partial response,PR):目标病灶最长径之和低于基线状态 $\geq 30\%$,并维持4周以上;疾病稳定(stable disease,SD):介于部分缓解和疾病进展两者之间;疾病进展(progressive disease,PD):以所有测量的目标病灶直径之和的最小值为参照,直径之和增加至少20%,或出现一个或多个新病灶。ORR=CR+PR;DCR=CR+PR+SD;PFS:自治疗开始之日起至肿瘤进展或患者死亡之日的日期。③根据PG-SGA得分进行定量评价或定性评价患者营养状态:0~1分患者营养状况良好,2~3分患者可疑营养不良,4~8分患者中度营养不良,9分及以上患者重度营养不良^[8]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计分析,用总数、中位数、均数、标准差和百分比等进行描述性统计。计数资料采用卡方检验;计量资料采用秩和检验;生存分析采用Logistics回归分析,独立预后判断采用Cox分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体评价

截至3个月的末次随访时间,15例患者均进行临床评价,其中SD患者8例,PR患者1例(肺转移患者),CR患者0例。15例患者的3个月ORR为13%(1/15),3个月DCR为53%(9/15),中位PFS为4.05个月(95%CI:1.10~11.40)。

2.2 营养组间评价

根据记录的基线及观察终点的肿瘤指标和营养指标,15例患者中,不同营养组CEA、CA199、CA125和CA724的组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),PG-SGA ≥ 9 分组患者的肿瘤指标上升幅度总体较PG-SGA 2~3分患者偏高(Table 2)。

15例不同营养状态患者营养指标变化情况显示,PG-SGA 2~3分组患者基线的视黄醇结合蛋白值比 ≥ 9 分组患者高,差异有统计学意义($t=3.541, P=0.038$),观察终点的视黄醇结合蛋白值也比 ≥ 9 分组患者高,差异有统计学意义($t=3.922, P=0.029$);PG-SGA 2~3分组患者观察终点的视黄醇结合蛋白值比4~8分组患者高,差异有统计学意义($t=6.389, P=0.007$)。其余指标组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(Table 3)。

2.3 无进展生存期分析

RAS基因突变型及野生型的PFS比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(Figure 1);左半结肠及右半结肠的PFS比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(Figure 2);不同免疫药物联合血管生成抑制剂的PFS比较,联合信迪利单抗优于特瑞普利单抗优于纳武利尤单抗,差异有统计学意义($P=0.0419$)(Figure 3);PG-SGA评分越高的患者,营养状态越差,PFS比较,差异具有统计学意义($P=0.002$)(Figure 4)。

2.4 独立预后判断分析

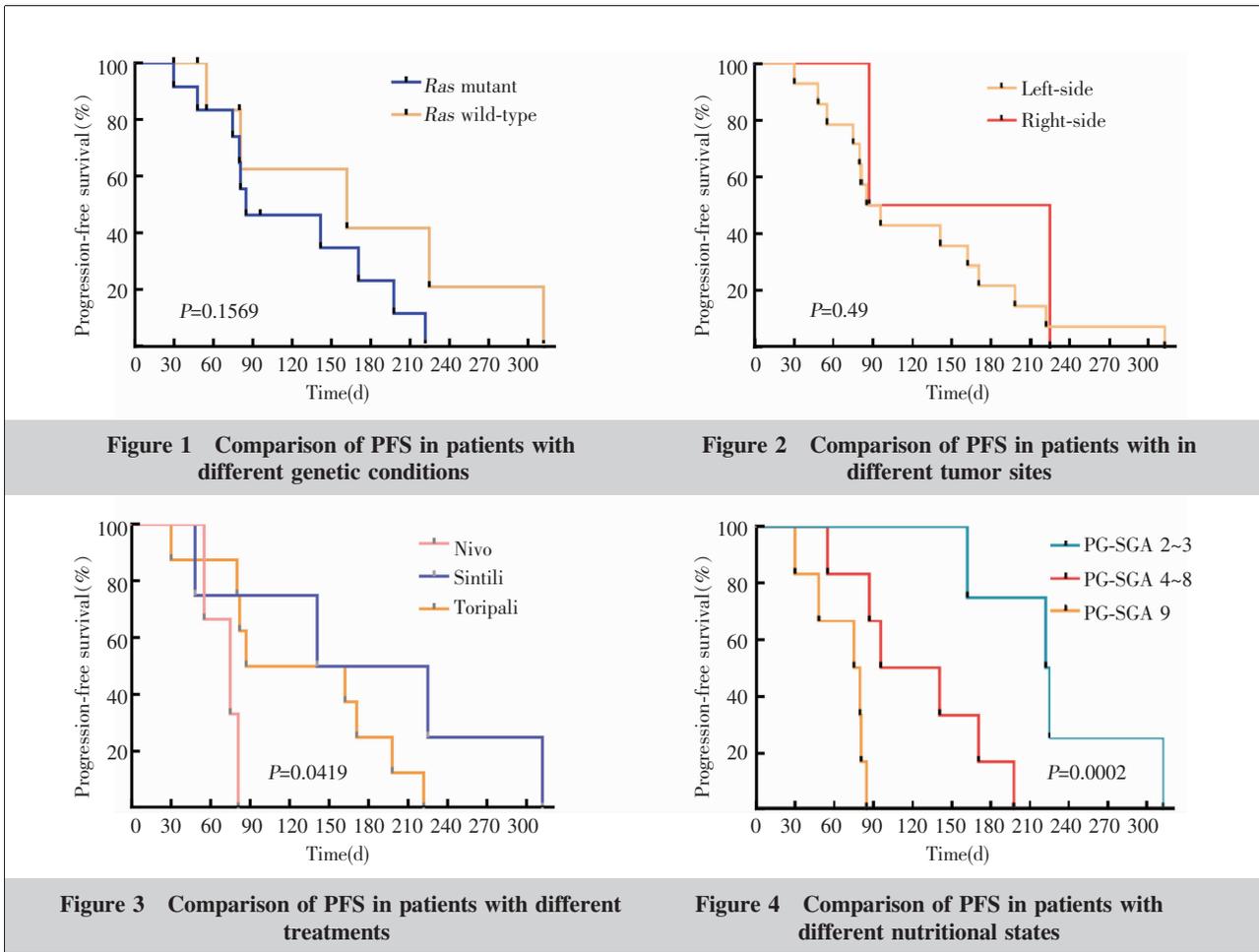
纳入基因突变、肿瘤部位、联合疗法及PG-SGA

Table 2 Changes of tumor indicators in 15 patients with different nutritional status[M \pm s]

Tumor indicator	PG-SGA		
	2~3 score	4~8 score	≥ 9 score
CEA (ng/mL)	3.88 \pm 37.11	-4.77 \pm 36.81	19.02 \pm 138.25
CA199 (U/mL)	-1.45 \pm 7924.60	0.94 \pm 619.46	331.09 \pm 1067.52
CA125 (U/mL)	-8.45 \pm 9.93	-0.20 \pm 2.52	8.00 \pm 58.86
CA724 (U/mL)	-0.07 \pm 20.69	0.47 \pm 42.23	-0.22 \pm 1.71

Table 3 Changes of nutritional indicators in 15 patients with different nutritional status[x \pm s]

Nutritional indicator	PG-SGA		
	2~3 score	4~8 score	≥ 9 score
Albumin (g/L)			
Baseline	35.63 \pm 5.25	41.80 \pm 5.87	41.18 \pm 3.39
End point	39.55 \pm 3.11	41.27 \pm 4.75	38.14 \pm 5.36
Prealbumin (mg/L)			
Baseline	165.23 \pm 93.51	259.50 \pm 80.47	227.80 \pm 73.44
End point	292.00 \pm 88.79	274.33 \pm 78.36	149.20 \pm 93.93
Transferrin (g/L)			
Baseline	2.26 \pm 1.03	2.43 \pm 0.37	2.07 \pm 0.47
End point	2.15 \pm 0.41	2.49 \pm 0.55	1.86 \pm 0.54
Retinol binding protein (mg/L)			
Baseline	59.25 \pm 12.58	51.00 \pm 18.71	39.40 \pm 15.73
End point	62.75 \pm 15.97	46.50 \pm 16.45	28.00 \pm 11.79
BMI (kg/m ²)			
Baseline	25.13 \pm 3.17	22.31 \pm 1.73	21.69 \pm 1.40
End point	24.96 \pm 3.13	22.31 \pm 1.92	22.53 \pm 2.02



营养评估变量,采用 Cox 回归分析进行 PFS 的多因素分析 (Table 4),营养状态是 ICI 联合血管生成抑制剂治疗 MSS 型 mCRC 疗效的影响因素 ($P < 0.05$), PG-SGA 4~8 分组患者相对 PG-SGA 2~3 分组患者和 PG-SGA ≥ 9 分组患者对生存时间的影响更大 ($HR = 0.020, 95\%CI: 0.001 \sim 0.549$)。

3 讨论

手术及放化疗虽然在肠癌抗肿瘤治疗中占据主导地位,但最终转移进展的患者仍较多。随着抗肿瘤免疫治疗的出现和发展,更多的 mCRC 患者有了三线及三线以上的治疗机会^[9],尤其是具有高突变率的 MSI 和 MMR 型癌症人群,由于肿瘤具有高免疫原性,能通过释放位于肿瘤膜内的肿瘤相关抗原使该人群的免疫系统被激活,从而达到抗肿瘤作用。而 MMS 型 CRC 患者过于稳定的 DNA 结构会导致肿瘤相关抗原无法释放而降低抗肿瘤疗效。肿瘤微环境极其复杂,抗肿瘤作用的影响因素仍未探究完全,所以如何在临床治疗中提高其免疫治疗疗效仍需进一步探究。

肿瘤患者体内会生成许多促血管

Table 4 Cox regression multivariate analysis of PFS

Characteristic	HR	95%CI	P
Genetic condition(RAS mutation vs All wild-type)	0.765	0.104~5.655	0.793
Tumor site(Left-side vs Right-side)	0.720	0.082~6.362	0.768
Combination therapy			
With Sintilimab	-	-	0.940
With Nivolumab	0.947	0.180~4.971	0.948
With Toripalimab	0.673	0.061~7.397	0.746
PG-SGA assessment			
2~3 score	-	-	0.047
4~8 score	0.020	0.001~0.549	0.021
≥ 9 score	0.074	0.007~0.721	0.025

生成因子,尤其是血管内皮生长因子,使内皮细胞造成过度的增殖而形成异常的肿瘤血管,减少了向肿瘤内部抗肿瘤毒性药物的输送,从而导致治疗疗效的降低。血管生成抑制剂可以通过增加抗肿瘤的免疫细胞和阻止三磷酸腺苷与促血管生成因子的受体酪氨酸激酶结合,抑制酪氨酸激酶的活性,来阻断肿瘤血管的生成,达到抑制肿瘤生长的作用^[5]。有研究显示,临床肠癌治疗中使用联合疗法较 ICI 单药的治疗疗效好。ICI 可以结合血管生成抑制剂对肿瘤血管生成的抑制作用,促进肿瘤血管的正常化,重新构建免疫微环境^[10]。免疫微环境在肿瘤发展的进程中起关键作用,其调控着肿瘤细胞与体内其他细胞的相互作用,使得肿瘤细胞能够抵抗细胞凋亡,逃避免疫消除,进而稳定增殖^[11]。而微环境错综复杂,营养不良导致的营养代谢失衡,可以通过生成营养物质的改变而影响肠道微环境,与肿瘤的免疫微环境相关联。瑞戈非尼和呋喹替尼都是肠癌患者临床所推荐的三线及三线以上治疗的小分子抗血管生成靶向药物,两药物的三线治疗在亚裔晚期结直肠癌患者中的疗效与安全性也相当^[12-13]。因此对于本研究中使用的不同抗肿瘤免疫药物联合瑞戈非尼或呋喹替尼这两种抗血管生成靶向药物的 PFS 比较合理且可比较的。本研究结果提示,通过比较在信迪利单抗、特瑞普利单抗及纳武利尤单抗三种 ICI 联合疗法中的 PFS 值,结果显示血管生成抑制剂联合信迪利单抗要优于联合特瑞普利单抗及纳武利尤单抗。

临床上,癌症患者营养不良发生率非常高,特别是在晚期消化道肿瘤患者中^[14],不良的营养状态可能会阻碍临床治疗的顺利实施,从而影响肿瘤患者疾病发展的走向。因此,合理的营养支持治疗也应成为晚期 CRC 患者重要的治疗策略之一。近年来,肿瘤营养已成为一大研究热点,肿瘤患者的营养不良问题得到医学界的重视。研究显示,改善肿瘤患者的营养状态,可以减少肿瘤并发症的发生,增强抗肿瘤治疗的疗效,减轻抗癌治疗的毒副作用,提高抗肿瘤治疗的完成率,改善癌症患者的生活质量等^[15]。本研究选取接受三线治疗的 MSS 型 mCRC 患者,通过回顾性研究,探究营养状态与 ICI 联合血管生成抑制剂的抗肿瘤疗效是否存在相关性。肿瘤的诊断与监测可以利用血清肿瘤指标,但单一的肿瘤指标特异度及灵敏度不高^[16],指标波动的幅度比起止点的具

体数值更有比较意义,因此本研究利用肿瘤指标的中位数变化进行对比描述。比较结果中的标准差较大,考虑有两点原因:一是本身肿瘤指标的影响因素较多,个体差异及瞬时的生物学状态都可引起肿瘤指标的波动;二是本研究纳入病例数较少,造成较大误差。对于结果中营养状态较好的患者的基线白蛋白和前白蛋白反而比营养状态较差的患者更低,分析原因有 3 点:一是肝功能等生理病理因素对白蛋白及前白蛋白会有一定的影响;二是研究病例数偏少,统计结果误差偏大;三是营养状态较差的患者的相关营养支持治疗会导致蛋白摄入而造成误差。本研究描述性的结果表明,不同的营养状态下,肿瘤指标及营养指标会出现一定的倾向性,总体而言,治疗过程中营养状态较差的癌症患者,肿瘤指标上升幅度相对偏高,营养指标值相对偏低,尤其是视黄醇结合蛋白值变化更为敏感。在 MSS 型 mCRC 患者的三线抗肿瘤免疫联合血管生成抑制剂靶向治疗中,营养状态与其治疗疗效和生存预后密切相关,PG-SGA 4~8 分组患者相比较于 PG-SGA 2~3 分组患者和 PG-SGA ≥ 9 分组患者对生存时间的影响更大。

综上所述,ICI 联合血管生成抑制剂靶向治疗在 MSS 型晚期 CRC 患者的治疗中与营养状态密切相关,改善营养不良状态,可以成为提高 MSS 型 mCRC 患者免疫联合靶向治疗疗效的重要手段之一。这更加证实了营养支持治疗在临床治疗中具有不可替代的地位。本研究由于临床患者实例有限,样本量较小,描述性结果居多,以后可以扩大样本量,临床与实验研究相结合,进一步探讨营养不良状态对抗肿瘤治疗的疗效是否与免疫微环境确切相关。

参考文献:

- [1] Ugo T, Elvira P, Germana C. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells[J]. *Med Sci(Basle)*, 2018, 6(2):31.
- [2] Wang WF, Dong ZG, Xin Z, et al. Dietary and the risk of sporadic colorectal cancer in China: a case-control study [J]. *Iran J Public Health*, 2018, 47(9):1327-1335.
- [3] Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):201.
- [4] Liberini V, Laudicella R, Capozza M, et al. The future of

- cancer diagnosis,treatment and surveillance: a systemic review on immunotherapy and immuno-PET radiotracers [J]. *Molecules*,2021,26(8):2201.
- [5] Zhang YY,Zhang ZM. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*,2020,17(8):807-821.
- [6] Atkins MB,Plimack ER,Puzanov I,et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised,open-label, dose-finding,and dose-expansion phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(3):405-415.
- [7] 陶累累,戴夕超,卞伟钢,等. 血清硫氧还蛋白还原酶在肺鳞癌患者化疗疗效预测及预后的作用[J]. *医学信息*,2020,33(23):84-87.
- Tao LL,Dai XC,Bian WG,et al. Effect of serum thioredoxin reductase on the prediction and prognosis of chemotherapy in patients with lung squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Medical Information*,2020,33(23):84-87.
- [8] 王鹏,王征. NRS 2002 和 PG-SGA 在恶性肿瘤同步放化疗患者中的应用比较 [J]. *医学理论与实践*,2020,33(16):2609-2612,2636.
- Wang P,Wang Z. Comparison of NRS 2002 and PG-SGA in patients with malignant tumors undergoing concurrent chemoradiotherapy[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*,2020,33(16):2609-2612,2636.
- [9] Fernández-Montes A,Grúvalos C,Pericay C,et al. Current options for third-line and beyond treatment of metastatic colorectal cancer. Spanish TTD group expert opinion[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2020,19(3):165-177.
- [10] 郑维维,钱程,邹伟,等. 免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物合用治疗肿瘤的研究进展[J]. *中国药理学通报*,2021,37(2):175-179.
- Zheng WW,Qian C,Zou W,et al. Advance of synergism of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*,2021,37(2):175-179.
- [11] Cheng YQ,Wang SB,Liu JH,et al . Modifying the tumour microenvironment and reverting tumour cells:new strategies for treating malignant tumours[J]. *Cell Prolif*,2020,53(8):e12865.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2020 年版)[J]. *中国实用外科杂志*,2020,40(6):601-625.
- Hospital Authority of National Health Commission of the People's Republic of China,Chinese Society of Oncology of Chinese Medical Association. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer(2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*,2020,40(6):601-625.
- [13] 陈邓林,盛莉,王琳. 呋喹替尼与瑞戈非尼三线治疗亚裔晚期结直肠癌疗效与安全性的调整间接比较[J]. *临床肿瘤学杂志*,2019,24(10):919-924.
- Chen DL,Sheng L,Wang L. Fruquintinib or regorafenib as the third-line therapy for Asian patients with advanced colorectal cancer: an adjusted indirect comparison based on published literatures [J]. *Chinese Clinical Oncology*,2019,24(10):919-924.
- [14] 陈海滔,陆怡,徐超,等. 消化道肿瘤营养的中西医全程管理新模式探索[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*,2019,6(3):370-375.
- Chen HT,Lu Y,Xu C,et al. Exploration of a new mode of whole-process management of nutrition of gastrointestinal malignancy in Chinese and Western medicine [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*,2019,6(3):370-375.
- [15] 石汉平, 贾平平. 我国肿瘤营养事业的发展与挑战[J]. *首都医科大学学报*,2019,40(2):159-162.
- Shi HP,Jia PP. Cancer nutrition in China: development and challenges [J]. *Journal of Capital Medical University*,2019,40(2):159-162.
- [16] 夏寅寅. 血清 CEA、CA125、CA19-9、CYFRA-21 联合检测在结直肠癌中的诊断价值分析[J]. *当代医学*,2021,27(35):73-75.
- Xia YY. Analysis of the diagnostic value of combined detection of serum CEA,CA125,CA19-9 and CYFRA-21 in colorectal cancer[J]. *Contemporary Medicine*,2021,27(35):73-75.