

小分子酪氨酸激酶抑制剂联合程序性死亡受体-1 单抗治疗晚期消化系统恶性肿瘤的疗效评价

米智慧, 曲晶磊, 曲秀娟, 滕 赞, 陈 颖, 宋 娜

(中国医科大学附属第一医院 肿瘤内科, 辽宁 沈阳, 110001)

摘要: 目的 分析小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合程序性死亡受体-1(PD-1)单抗治疗晚期消化系统恶性肿瘤的疗效及安全性。方法 回顾性分析中国医科大学附属第一医院肿瘤内科2019年3月—2021年2月应用小分子TKI联合PD-1单抗治疗的晚期消化系统恶性肿瘤患者用药后的疗效、不良反应、肿瘤生长速率以及不良反应与疗效的相关性。结果 共纳入30例患者, 25例可评价疗效, 其中胃肠癌客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)分别为0、58.33%, 肝癌ORR、DCR分别为50.00%、100.00%, 胰腺癌ORR、DCR分别为33.30%、100.00%, 食管癌ORR、DCR分别为50.00%、100.00%。肿瘤生长速率、免疫相关不良反应发生情况与DCR存在相关性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 TKI联合PD-1单抗在晚期消化系统恶性肿瘤的治疗中表现出一定的抗肿瘤活性, 并且肝癌患者联合治疗的获益更多。联合治疗过程中, 肿瘤生长速率慢的患者疗效较好。

关键词: 酪氨酸激酶抑制剂; 程序性死亡受体-1; 恶性肿瘤; 肿瘤生长速率; 客观缓解率; 疾病控制率

中图分类号: R 735; R 453 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)18-060-06 DOI: 10.7619/jcmp.20211628

Analysis of small molecule tyrosine kinase inhibitor combined with monoclonal antibody of programmed death receptor-1 in treatment of patients with advanced malignant tumors of digestive system

MI Zhihui, QU Jinglei, QU Xiujuan, TENG Zan, CHEN Ying, SONG Na

(Department of Oncology, the First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110001)

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy and safety of small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) combined with monoclonal antibody of programmed death receptor-1 (PD-1) in the treatment of patients with advanced malignant tumors of digestive system. **Methods** The efficacy and adverse reactions, tumor growth rate and correlation between adverse reactions and efficacy in the patients with advanced malignant tumors of digestive system by combined treatment of TKI and monoclonal antibody of PD-1 from March 2019 to February 2021 in the Internal Department of Oncology of the First Hospital of China Medical University were analyzed retrospectively. **Results** Among the 30 included patients, 25 patients were available for efficiency evaluation. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of cases with gastric and intestinal cancers were 0 and 58.33% respectively, the ORR and DCR of cases with liver cancer were 50.00% and 100.00% respectively, the ORR and DCR of cases with pancreatic cancer were 33.30% and 100.00% respectively, and the ORR and DCR of cases with esophageal cancer were 50.00% and 100.00% respectively. There were significant correlations between tumor growth rate, immune related adverse events and DCR ($P < 0.05$). **Conclusion** TKI combined with monoclonal antibody of PD-1 shows a certain anti-tumor activity in the treatment of patients with advanced malignant tumors of digestive system, and the patients with liver cancer are prone to have more benefits from combined treatment. In

the course of combined therapy, patients with slow tumor growth rate have better curative effect.

Key words: tyrosine kinase inhibitor; programmed death receptor-1; malignant tumors; tumor growth rate; objective response rate; disease control rate

研究^[1]报告了截至 2020 年时,结直肠癌(9.40%)、肝癌(8.30%)、胃癌(7.70%)等已成为继肺癌后导致死亡的主要原因,而目前恶性肿瘤的治疗方案主要包括手术、放化疗、介入治疗、靶向治疗及免疫治疗等多种方法,但疗效不尽如人意。免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用改善了包括消化系统恶性肿瘤在内的多种恶性肿瘤患者的预后^[2],其起效较慢,但作用时间持久。研究^[3]表明小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)类药物能够改善肿瘤微环境,促进肿瘤 CD8⁺T 淋巴细胞的浸润,解除恶性肿瘤的免疫抑制状态,从而增强 ICIs 药物的疗效。程序性死亡受体-1(PD-1)是一种重要的免疫抑制分子,通过向下调节免疫系统对人体细胞的反应,以及通过抑制 T 细胞炎症活动来调节免疫系统并促进自身耐受。目前,TKI 联合 PD-1 单抗治疗恶性肿瘤的研究多为 I 期及 II 期临床试验,而对于真实世界中联合治疗的疗效及安全性研究仍较少。本研究评估小分子 TKI 联合 PD-1 单抗治疗晚期消化系统恶性肿瘤的安全性和有效性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 3 月—2021 年 2 月在中国医科大学附属第一医院肿瘤内科接受小分子 TKI 联合 PD-1 单抗治疗的晚期消化系统恶性肿瘤患者的临床资料。纳入标准:① 年龄≥18 岁者;② 病理或临床诊断为消化系统恶性肿瘤者;③ 至少有 1 次影像学评价者;④ ≥1 个可测量病灶者;⑤ 充分的脏器储备功能;⑥ 病历资料及随访记录完整者。最终 30 例患者纳入本研究,中位年龄为 57 岁;男 21 例,女 9 例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 1 分 28 例,≥2 分 2 例;胃癌 3 例,肠癌 13 例,肝癌 8 例,胰腺癌 4 例,食管癌 2 例;既往经历全身二线治疗 8 例,三线治疗 12 例,三线以上治疗 10 例;肝转移 21 例,非肝转移 9 例。30 例患者中,23 例患者可获得微卫星状态,其中 1 例为高频度微卫星不稳定(MSI-H),其余 22 例为低频度微卫星不稳定(MSI-L);16 例可获得程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)阳性联合分数

(CPS),其中 9 例 CPS<1,5 例 CPS≥1,2 例 CPS≥10;21 例可获得肿瘤突变负荷(TMB),中位 TMB 8 突变/Mb(2.28,17.20),见表 1。TMB 被定义为每百万碱基(Mb)中被检测出的体细胞基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数。

表 1 30 例患者的基本临床特征[n(%)]		
临床特征		数值
年龄/岁		57(34,73)
性别	男	21(70.00)
	女	9(30.00)
ECOG 评分	1 分	28(93.33)
	≥2 分	2(6.67)
肿瘤分类	胃癌	3(10.00)
	肠癌	13(43.33)
	肝癌	8(26.67)
	胰腺癌	4(13.33)
	食管癌	2(40.00)
既往全身治疗	二线	8(26.67)
	三线	12(40.00)
	三线以上	10(33.33)
肝转移	是	21(70.00)
	否	9(30.00)
分子特征	MSI-H	1(3.33)
	MSI-L	22(73.33)
	未知	7(23.33)
PD-L1 CPS	<1	9(30.00)
	≥1	5(16.67)
	≥10	2(6.67)
	未知	19(63.33)
TMB 情况	<10 突变/Mb	17(56.67)
	≥10 突变/Mb	4(13.33)
	未知	9(30.00)
中位 TMB/(突变/Mb)		8(2.88,17.20)

年龄、TMB 以中位数(最小值,最大值)表示。
ECOG:美国东部肿瘤协作组;TMB:肿瘤突变负荷。

1.2 方法

纳入研究的 30 例患者均接受了 TKI 联合 PD-1 单抗治疗,并在治疗前完善血常规、血生化、肿瘤标志物、甲状腺功能、肺部及腹部计算机断层扫描(CT)等相关检查,用药期间定期监测血压、血常规、血生化及肿瘤标志物等,定期进行影像学评估,直至出现疾病进展或不可耐受的毒副反应。

1.3 疗效及不良反应评价

主要研究终点为中位无进展生存期(PFS)和疾病控制率(DCR),次要研究终点为客观缓解率

(ORR)及安全性。根据实体肿瘤标准 RECIST 1.1 评价客观有效率,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD), $ORR = (CR + PR) / \text{总例数} \times 100\%$, $DCR = (CR + PR + SD) / \text{总例数} \times 100\%$ 。不良反应根据不良事件常用术语标准(NCI-CTCAE 5.0 版)进行分级。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法,采用描述性方法进行安全性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

有 5 例患者因用药早期即无法耐受不良事件(AE)停药而未完成疗效评价,其他 25 例可评价疗效的患者中,胃癌 2 例,肠癌 10 例,肝癌 8 例,胰腺癌 3 例,食管癌 2 例。25 例患者疗效评价结果显示,CR 0 例,PR 6 例(胰腺癌 1 例,肝癌 4 例,食管癌 1 例),SD 14 例(肠癌 7 例,肝癌 4 例,胰腺癌 2 例,食管癌 1 例),PD 5 例(胃癌 2 例,肠癌 3 例),ORR 为 24.00%,DCR 为 80.00%,中位 PFS 为 3.99 个月(95%CI 为 3.07 ~ 4.72),其中 5 例患者仍在持续治疗中。见图 1。

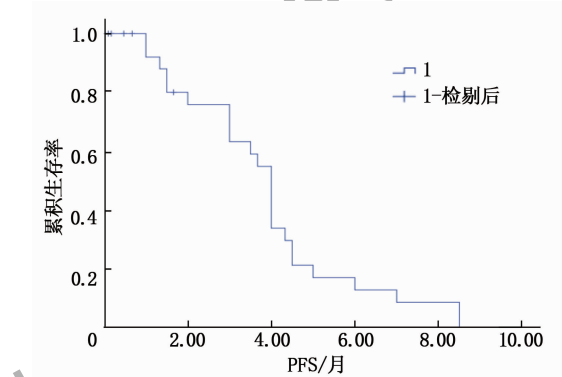


图 1 25 例患者中位无进展生存期

进一步分析显示,12 例胃癌及肠癌患者 ORR 为 0%,DCR 为 58.33% (7/12); 8 例肝癌患者 ORR 为 50.00% (4/8),DCR 为 100.00% (8/8); 3 例胰腺癌患者 ORR 为 33.33% (1/3),DCR 为 100.00% (3/3); 2 例食管癌患者 ORR 为 50.00% (1/2),DCR 为 100.00% (3/3)。见图 2。

2.2 疗效与肿瘤生长速率(TGR)的相关性分析

$TGR = 100(D_0 - D_{-1}) / D_{-1}(CT_0 - CT_{-1})$, 其中 CT_0 是在治疗期间确定疾病进展的 CT 日期,

CT_{-1} 是 CT_0 之前的 CT 日期, D_n 是 CT_n 靶病灶直径的总和。TGR 截止值定义为 TGR 中位数,为 0.741%/d。根据 TGR 和治疗前有无新发病灶(NL)将患者分为慢生长(SG)组和快生长(RG)组,其中 SG 为 NL-或低 TGR($< 0.741\%/d$),RG 为 NL+ 或高 TGR($\geq 0.741\%/d$)。见图 3。

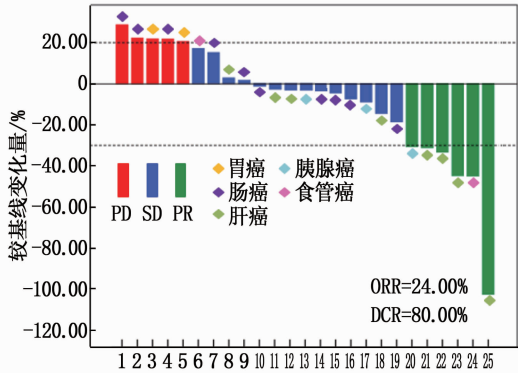


图 2 25 例可评价患者肿瘤缓解情况

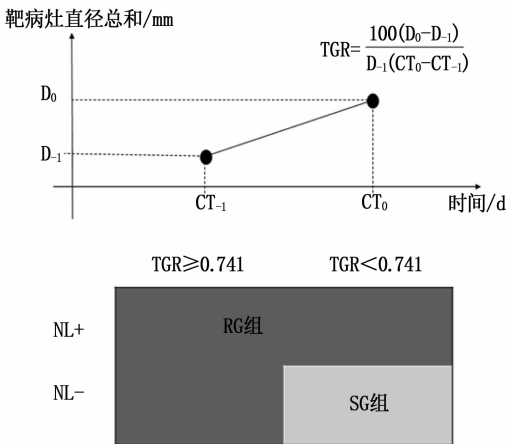


图 3 肿瘤生长速率图

共有 24 例患者可计算 TGR, 将 TGR 与疗效进行分析,通过 Fisher 检验发现 RG 组($n = 12$)与 SG 组($n = 12$)的疗效差异有统计学意义($P = 0.037$)。以肿瘤是否得到控制将 RG 组和 SG 组患者再细分,其中 SG 组疗效达到 PR 及 SD 的患者 12 例, RG 组中达到 PR 及 SD 的患者 7 例; SG 组中 PD 患者 0 例, RG 组中 PD 患者 5 例。生存分析发现,SG 组的中位 PFS 为 4.72 个月,高于 RG 组的 3.53 个月; SG 组的 ORR 为 23.08%,高于 RG 的 18.18%。见图 4。

2.3 安全性分析

对 30 例患者进行安全性分析,AE 的总发生率为 90.00% (27/30),大多数不良反应为 I ~ II 级,对症治疗後均有好转。无治疗相关性死亡,总体不良反应可控。见表 2。将潜在的不良反

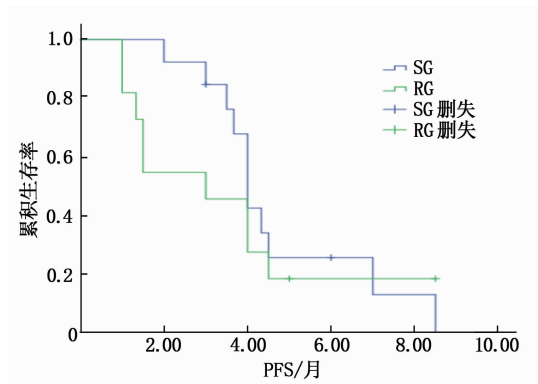


图 4 TGR 与 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 30 例患者治疗相关不良反应[n(%)]

不良反应	任何级别	≥3 级	导致停药
蛋白尿	12 (40.00)	0	0
骨髓抑制	12 (40.00)	3 (10.00)	0
肝功能损伤	10 (33.33)	0	0
皮疹	4 (13.33)	3 (10.00)	3 (10.00)
甲状腺功能减退	3 (10.00)	0	1 (3.33)
乏力	3 (10.00)	0	0
高血压	3 (10.00)	2 (6.67)	2 (6.67)
声音嘶哑	3 (10.00)	0	0
心脏毒性	2 (6.67)	1 (3.33)	1 (3.33)
黏膜损伤	2 (6.67)	0	1 (3.33)
发热	2 (6.67)	1 (3.33)	1 (3.33)

未发现替代病因(如疾病进展、合并用药及感染)且需要采用糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂治疗(除外内分泌事件如甲状腺功能亢进/减退、垂体炎、1 型糖尿病和肾上腺功能不全可能不会采取免疫抑制治疗,但仍认为与 PD-1 单抗引起的自身免疫功能亢进有关)定义为免疫相关不良反应(irAEs)。根据上述定义,本研究共有 6 例患者发生 irAEs。将是否发生 irAEs 与近期疗效进行相关性分析,结果提示差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

目前国内已批准的用于消化系统恶性肿瘤的 PD-1 单抗包括纳武利尤单抗及卡瑞利珠单抗。一项纳武利尤单抗对比伊立替康治疗晚期胃癌疗效及 TGR 对肿瘤应答影响的回顾性研究^[4]报告显示,肿瘤生长较慢的患者对纳武利尤单抗治疗的应答更佳。REGONIVO 研究^[5]报告了微卫星稳定型转移性结直肠癌患者对瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗表现出了较高的应答率,总体 ORR 达 40.00%,该研究中胃癌的 ORR 达 44.00%。另外一项仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗既往治疗失败的胃癌、结直肠癌(非 MSI-H/pMMR)及胆

管癌等患者的疗效与安全性的 II 期、单臂、开放的临床试验^[6]报告了其 ORR 为 10.00% ~ 32.00%,且不良反应可控。一项 SHR-1210 联合阿帕替尼治疗晚期肝癌、胃癌/胃食管结合部癌的 IA/IB 期研究^[7]共纳入了 43 例患者,39 例可评估疗效患者的总体 ORR 为 30.80%,其中 8 例(44.40%)肝癌患者、5 例(20.00%)胃癌/胃食管结合部癌患者疾病达 PR,7 例(38.90%)肝癌患者、13 例(52.00%)胃癌/胃食管交界处癌患者疾病达 SD,晚期胃癌/胃食管交界处癌的治疗耐受性良好,但应答率不如肝癌。

肿瘤血管生成是肿瘤生长、浸润和转移的关键因素^[8],与正常组织的血管不同,高度异常的肿瘤血管^[9]通过减少免疫细胞的浸润产生免疫抑制,从而限制了免疫治疗的疗效^[10]。因此,促使肿瘤血管正常化对于提高恶性肿瘤治疗疗效尤为重要。一方面,TKI 类药物作用于血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)酪氨酸激酶,阻断 VEGFR 信号传导,抑制肿瘤血管生成,逆转 VEGF 导致的免疫抑制^[11];另一方面,该类药物可以促进 CD8⁺T 细胞的浸润,提高免疫治疗的疗效^[12]。上述作用机制为免疫治疗联合抗血管生成靶向药物治疗恶性肿瘤提供了理论基础。

临床前研究^[13]也证实,在结直肠恶性肿瘤模型中,瑞戈非尼及 PD-1 单抗均能够抑制 MC38 肿瘤的生长,而联合治疗或者在应用 PD-1 单抗后应用瑞戈非尼均能显著增强抑制肿瘤生长作用,表明两药之间存在协同效应。一项关于瑞戈非尼联合纳武利尤单抗或帕博利珠单抗治疗 18 例微卫星稳定型的转移性肠癌的回顾性研究^[14]结果提示,13 例(72.20%)患者出现 PD,5 例患者(27.78%)SD,中位 PFS 为 2.00 个月。本研究结果显示,联合用药在转移性胃癌及肠癌的疗效与上述回顾性研究类似,但与 REGONIVO 研究^[5]的高应答率存在显著差异。对比基线特征发现,REGONIVO 研究入组患者具有以下特点:①体能状态较好,98.00% 患者 ECOG 评分为 0 分。②PD-L1 CPS>1 患者比率高达 41.00%。研究^[15]表明,PD-1 单抗的疗效与肿瘤突变负荷、PD-L1 等表达水平等有关。在胃癌、结肠癌、非小细胞肺癌患者中,肿瘤突变负荷高的患者接受 PD-1 单抗治疗的应答率高且预后较好^[16-17]。③肝转移患者比率(56.00%)相对较低。本研究中,肝转移占总纳入人数的 70.00%。值得注意的是,本研

究纳入的患者人群更符合临床特点。因此,针对联合用药需要保持清醒的认识,避免盲从,并且需更大规模队列研究来进一步评估及确认联合用药的疗效。

本研究报告了晚期肝癌、食管癌及胰腺患者对联合用药具有良好的反应,肝癌患者的 ORR 达 50.00% (4/8), DCR 达 100.00% (8/8), 与 PD-1 抑制剂 SHR-1210 联合阿帕替尼治疗晚期肝癌、胃癌/胃食管交接部癌的 IA/IB 期研究^[4] 结果接近。但由于样本量较小,需通过扩大样本量的研究进行验证。不同人群的 TGR 存在差异, MASUISHI T 等^[18] 对比了晚期结直肠癌患者对于瑞戈非尼或 TAS-102 的应答率,并证实了 SG 组的肿瘤对于 TAS-102 的应答率更高,而在快生长组中两者没有明显差异。本研究首次证实了联合用药中 TGR 慢的患者较 TGR 快的患者无进展生存期更长。PD-1 单抗通过阻断肿瘤 PD-L1 与 PD-1 的结合,消除肿瘤的免疫抑制,激活 T 细胞识别并杀伤肿瘤细胞^[19-21], 其中记忆 T 细胞能够长期维持免疫记忆,使机体对肿瘤产生长期免疫应答^[22-24]。一项回顾性研究^[25] 描述了单用免疫疗法治疗恶性肿瘤的反应时间及作用持续时间,该研究共纳入了 262 例患者,76 例患者肿瘤明显缩小,而在这 76 例患者中,48 例患者在用药 3 个月时起效,这表明免疫治疗较传统的化疗及手术等方式反应时间长,导致免疫治疗在 TGR 快的患者中很难发挥效果。一项国际多中心随机对照开放标签的 III 期临床研究^[26] 报告了在微卫星不稳定型肠癌患者中免疫治疗与化疗的生存曲线在用药的前期存在交叉,这也说明即使在免疫治疗优势人群中,TGR 快的患者对于免疫治疗的疗效也是受限的。

将本研究是否发生 irAE 与 DCR 进行分析发现,两者具有显著相关性。2020 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议公布了 ATTRACTION-2 研究^[27] 的 3 年随访结果,即纳武利尤单抗治疗发生 irAE 较不发生此类反应的患者 PFS 及 OS 均延长。免疫治疗相关不良反应通常与免疫相关,可见于全身各系统^[28]。单药免疫治疗不良反应发生晚,且重度不良反应发生率低,但是联合用药时会使 irAE 发生时间提前。在关于纳武利尤单抗联合酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗晚期肾癌的研究^[20] 中发现,Ⅲ~Ⅳ级 AE 发生率高达 73% 和 60%。联合用药提高了不良反应发生率,这要求

医师在临床应用中应小心谨慎,在联合用药时需根据患者的体能及耐受调整用药剂量,及时发现并甄别不良反应。

TKI 联合 PD-1 单抗治疗恶性肿瘤的研究尤其是 REGONIVO 研究^[5] 的疗效给人们治疗消化道肿瘤带来非常大的惊喜,但是这些研究多为 I 期及 II 期临床试验,需要扩大样本量进行更深入的研究以得到更加真实的临床数据,为临床医师合理用药提供指导。本研究以 REGONIVO 研究^[5] 为启发,纳入了应用 PD-1 单抗联合包括瑞戈非尼在内的抗血管生成 TKI 类药物治疗的晚期消化系统恶性肿瘤患者,证实在晚期胃及肠恶性肿瘤的治疗上并没有达到与 REGONIVO 研究^[5] 类似的高应答率,提示在临床应用时需要更加精准筛选有可能获益的人群,根据个体的差异选择不同的组合及用药剂量,以期给患者带来更好的疗效,减少不良反应的发生。通过分析 TGR 与疗效发现,TGR 慢的患者联合用药中位生存时间及 ORR 较 TGR 快的患者更高。本研究为回顾性研究、样本量小、随访时间短,有必要在未来的临床实践及临床研究中对 TKI 联合 PD-1 单抗的疗效、安全性以及可能预测其疗效的生物标记物进行进一步的探索。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] GHahremanloo A, SOLTANI A, MODARESI S, *et al.* Recent advances in the clinical development of immune checkpoint blockade therapy[J]. Cellular Oncology, 2019, 42(5): 609-626.
- [3] HUANG Y, STYLIANOPOULOS T, DUDA D G, *et al.* Benefits of vascular normalization are dose and time dependent-letter[J]. Cancer Research, 2013, 73(23): 7144-7146.
- [4] KATO K, MASUISHI T, FUSHIKI K, *et al.* Impact of tumor growth rate during preceding treatment on tumor response to nivolumab or irinotecan in advanced gastric cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(Suppl 4): 84-84.
- [5] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, *et al.* Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(Suppl 15): 2522-2522.
- [6] LWIN Z, GOMEZ-ROCA C, SAADA-BOUZID E, *et al.*

- LBA41 LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours [J]. *Annals of Oncology*, 2020, 31(Suppl 4): S1170.
- [7] XU J, ZHANG Y, JIA R, *et al.* Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-label, Dose Escalation and Expansion Study [J]. *Clin Cancer Res: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2019, 25(2): 515–523.
- [8] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182–1196.
- [9] JAIN, RAKESH K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 605–622.
- [10] HENDRY S A, FARNSWORTH R H, SOLOMON B, *et al.* The Role of the Tumor Vasculature in the Host Immune Response: Implications for Therapeutic Strategies Targeting the Tumor Microenvironment [J]. *Frontiers in immunology*, 2016, 7: 621.
- [11] RINDERT M, MASSIMILIANO M, GABRIELE B. The reciprocal function and regulation of tumor vessels and immune cells offers new therapeutic opportunities in cancer[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2018, 52(2): 107–116.
- [12] VORON T, COLUSSI O, MARCHETEAU E, *et al.* VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(2): 139–148.
- [13] HOFF S, GRÜNEWALD S, RSE L, *et al.* 1198P Immunomodulation by regorafenib alone and in combination with anti PD1 antibody on murine models of colorectal cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(Suppl 5): 1131–1138.
- [14] WANG C, CHEVALIER D, SALUJA J, *et al.* Regorafenib and Nivolumab or Pembrolizumab Combination and Circulating Tumor DNA Response Assessment in Refractory Microsatellite Stable Colorectal Cancer [J]. *The Oncologist*, 2020, 25(8): 1188–1194.
- [15] GIBNEY G T, WEINER L M, ATKINS MB JLO. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy [J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(12): 542–551.
- [16] CHENG A L, HSU C, CHAN S L, *et al.* Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(2): 307–319.
- [17] SAMSTEIN R M, LEE C H, SHOUSHARI A N, *et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(2): 202–206.
- [18] MASUISHI T, TANIGUCHI H, KAWAKAMI T, *et al.* Impact of tumour growth rate during preceding treatment on tumour response to regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer [J]. *ESMO Open*, 2019, 4(6): 000584.
- [19] PHILIPS G K, ATKINS M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies [J]. *International Immunology*, 2015, 27(1): 39–46.
- [20] GUNTURI A, MCDERMOTT D F. Nivolumab for the treatment of cancer[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2015, 24(2): 253–60.
- [21] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2012, 24(2): 207–212.
- [22] GETTINGER S N, HORN L, GANDHI L, *et al.* Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 33(18): 2004–2012.
- [23] MCDERMOTT D F, DRAKE C G, SZNOL M, *et al.* Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(18): 2013–2020.
- [24] TOPALIAN S L, SZNOL M, MCDERMOTT D F, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(10): 1020–1030.
- [25] GAUCI M L, LANOY E, CHAMPIAT S, *et al.* Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(3): 946–956.
- [26] DIAZ L A, LE D T, YOSHINO T, *et al.* KEYNOTE-177: First-line, open-label, randomized, phase III study of pembrolizumab (MK-3475) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma[J]. 2016.
- [27] Chen L T, Kang Y K, Satoh T, *et al.* A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data [J]. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 2020, 23(3): 510–519.
- [28] POSTOW M A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects[J]. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2015, 35(1): 76–83.

(本文编辑:梁琥)