

PD-1/PD-L1 抑制剂联合小分子抗血管生成药物治疗微卫星稳定性结直肠癌的研究进展

白璐, 韩宇

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的治疗以手术、放化疗为主,靶向治疗虽然显著改善了患者预后,但CRC死亡率没有明显降低。近年来,免疫治疗成为肿瘤治疗的新热点,与传统治疗手段相比,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗在临床试验中展示出较好疗效及耐受。派姆单抗及纳武单抗已被美国FDA批准用于治疗错配修复蛋白缺陷(mismatch-repair-deficient, dMMR)或微卫星高度不稳定性(microsatellite high instability, MSI-H) CRC患者。然而,单药ICIs对于错配修复蛋白正常(mismatch-repair-proficient, pMMR)或微卫星稳定性(microsatellite-stable, MSS)CRC已达到瓶颈,反应率低,无进展生存期和总生存期较差。随着REGONIVO结果显示良好的疗效,免疫联合小分子抗血管生成药物的治疗模式成为研究热点。全文主要总结PD-1/PD-L1抑制剂联合小分子抗血管生成药物治疗pMMR/MSS CRC的协同机制、研究进展及相关不良反应。

关键词:结直肠癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;小分子抗血管生成药物

中图分类号: R735.3³*4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)02-0086-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B002

Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined with Small Molecule Anti-angiogenic Drugs in Treatment of Microsatellite Stable Colorectal Cancer

BAI Lu, HAN Yu

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: At present, surgery, radiotherapy and chemotherapy are the main treatment methods for colorectal cancer(CRC) patients. Although targeted therapy has significantly improved the prognosis of patients, the mortality of colorectal cancer CRC has not been significantly reduced. In recent years, immunotherapy has become popular for cancer treatment. Compared with traditional treatment, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown long-term efficacy and tolerance in clinical trials. Pembrolizumab and Nivolumab have been approved by FDA for patients with unresectable or metastatic mismatch-repair-deficient(dMMR) or microsatellite high instability(MSI-H) CRC. However, ICIs have reached the bottleneck for mismatch-repair-proficient (pMMR) or microsatellite-stable(MSS) CRC, with low response rate and poor PFS and OS. With the favourable results of REGONIVO study, the combination of immunotherapy with small-molecule anti-angiogenic drugs has become a hotspot. This article reviews the research progress, synergistic mechanism, and related adverse reactions of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with small molecule anti-angiogenic drugs in treatment of pMMR/MSS CRC.

Subject words: colorectal cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; small molecule anti-angiogenic

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内常见恶性肿瘤之一,在所有癌症中发病率排第4位^[1]。目前对CRC患者的治疗手段以手术、放化疗为主。靶向治疗虽显著改善了患者的预后,但是CRC患者

的死亡率并没有明显降低,因此亟需新的治疗手段。近十年来,免疫治疗在难治性实体肿瘤中实现了长久的反应而成为研究热点。例如,在黑色素瘤、肾癌和非小细胞肺癌等恶性肿瘤中,免疫治疗均能显著抑制晚期恶性肿瘤的进展,延长患者的生存期,这也给CRC患者带来了治疗希望^[2]。派姆单抗(Pembrolizumab)、纳武单抗(Nivolumab)已被美国食

通信作者: 韩宇,主任医师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内一科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150081); E-mail: hanyuemail@163.com

收稿日期: 2021-09-29; **修回日期:** 2021-11-07

品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗错配修复蛋白缺陷 (mismatch-repair-deficient, dMMR) 或微卫星高度不稳定性 (microsatellite high instability, MSI-H) 的 CRC 患者。但是 dMMR /MSI-H CRC 只占转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的 5%, 其余 95% 为错配修复蛋白正常 (mismatch-repair-proficient, pMMR) 或微卫星稳定性 (microsatellite-stable, MSS) 的 mCRC^[3]。然而, 单药免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 对于治疗 pMMR/MSS CRC 已达到瓶颈, 反应率低, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 较差^[3], 属于“免疫治疗荒漠”。如何提高“免疫治疗荒漠”患者的疗效需要进一步探索。

随着对 CRC 异质性的不断探索, CRC 根据基因表达谱分为四个不同的分子亚型共识 (consensus molecular subtypes, CMS)^[4-6]: CMS1 (免疫型, 约占 14%) 的典型特征是免疫细胞浸润肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)、MSI-H 以及 *BRAF* 基因突变。CMS2 (经典型, 约占 37%) 典型特征为 WNT 和 MYC 信号通路激活、*APC* 基因突变和染色体不稳定。CMS3 (代谢型, 约占 13%) 与 *KRAS* 基因突变关系密切。CMS4 (间质型, 约占 23%) 以癌相关成纤维细胞浸润邻近肿瘤组织以及转化生长因子 β 的高表达为典型特征。dMMR/MSI-H CRC 以超级突变和强免疫激活为特征, 约占 CMS1 亚组的 80%, 其可以定义为热肿瘤。相反, 其他三种亚型则转向了免疫原性较低的 TME, 主要包括 pMMR/MSS CRC, 这种被定义为冷肿瘤。冷肿瘤具有非炎性的 TME, 肿瘤细胞表面表达不足以被免疫系统识别的新抗原, 导致肿瘤细胞免疫逃逸。研究发现可以通过 ICIs 与小分子抗血管生成药物的联合应用, 将冷肿瘤逆转热肿瘤, 促进肿瘤周围免疫细胞浸润或者增强肿瘤细胞的免疫原性, 可能克服 pMMR/MSS CRC 患者对免疫治疗的耐药性^[7]。

1 肿瘤血管生成对免疫微环境的影响

TME 是肿瘤细胞、肿瘤干细胞与周围浸润间质细胞、免疫细胞、细胞外基质、肿瘤细胞附近间质组织、微血管、细胞因子等共同构成的局部生长环境^[2]。由

于肿瘤脉管系统的结构和功能的异常化, 形成了低 pH 和高组织间压力的低氧环境。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是促进肿瘤血管异常化的重要因素, 通过多种方式削弱免疫细胞的抗肿瘤效应^[8-11]。第一, VEGF 对免疫激活细胞和免疫效应细胞均有抑制作用, 包括抑制树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 成熟和诱导细胞毒性 T 细胞衰竭和凋亡。第二, 肿瘤内 VEGF 可以增加免疫抑制细胞的聚集和活性, 包括调节性 T 细胞 (Tregulator lymphocytes, Tregs)、髓源性抑制细胞 (myeloid derived suppressor cells, MDSCs) 和 M2 样肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)。第三, VEGF 可以通过增加内皮黏附分子的表达和上调免疫检查点, 为细胞毒性 T 细胞创造选择性内皮屏障, 与此同时允许免疫抑制性 Tregs 的运输。这种对浸润的选择性屏障被称为肿瘤内皮细胞无反应性。第四, 肿瘤细胞过度产生 VEGF 造成了一个迂曲和无序的血管网络, 周围网络覆盖率低。这些异常血管使细胞毒性药物很难渗透到肿瘤核心, 在使用 ICIs 治疗的情况下, 还会导致抗肿瘤免疫细胞的浸润减少。上述变化导致免疫抑制微环境的形成^[12]。研究发现抗血管治疗不仅修剪了对癌症生长和转移至关重要的血管, 而且重新编程 TME, 将免疫抑制性微环境诱导成免疫支持性微环境, 可以极大地增强 ICIs 的抗肿瘤疗效^[13]。相反, 被 ICIs 激活 T 细胞通过分泌干扰素- γ 对 TME 产生支持作用, 对肿瘤血管正常化起到正反馈作用^[13]。抗血管生成药物与 ICIs 的协同抗肿瘤作用已在临床研究中得到验证, 在非小细胞肺癌、肾癌中已经显示出良好的结果。欧洲肿瘤内科学会年会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 已经批准抗血管生成药物与 ICIs 联合治疗作为晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

早在 2013 年, Yasuda 等^[11]就观察到在结肠腺癌小鼠中使用 ICIs 和抗血管生成药物会产生协同增效作用。免疫治疗清除肿瘤细胞的同时可以下调 VEGF 的表达, 缓解缺氧条件来促进血管正常化, 从而增强了抗肿瘤的效果。因此, 解除免疫抑制加上肿瘤脉管系统的正常化, 最终实现了相互促进的正反馈循环。抗血管生成药物中的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKIs), 尤其是多靶点血管激酶抑制剂, 可选择性抑制下游血管内皮生长

因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)途径介导的激活,从而抑制肿瘤血管的生成。但两者之间的作用机制是否广泛适用于所有癌症类型,得出的实验结果如何更好地指导临床治疗,仍需要研究者们进一步探索。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 TKIs 治疗结直肠癌的临床研究进展

2.1 瑞戈非尼联合抗 PD-1/PD-L1

瑞戈非尼(Regorafenib)是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,是国内外指南一致推荐的 mCRC 三线治疗标准。接受瑞戈非尼治疗患者的中位 PFS (2.0 个月 vs 1.7 个月)和中位 OS (6.4 个月 vs 5.0 个月)与接受安慰剂的患者相比无明显优势,客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为 4%。这似乎不能满足临床需求,因此需要新的治疗策略来改善化疗难治性 mCRC 患者的疗效。在 pMMR/MSS CRC 小鼠模型中发现瑞戈非尼一方面作用于 VEGFR,达到抗增殖、抗血管生成、抗转移的效果,另一方面抑制集落刺激因子受体 1(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R),减少 TAMs 浸润、增强 T 细胞活化与抗 PD-1 达到协同作用^[14-16]。

REGONIVO 研究是一项探索瑞戈非尼联合纳武单抗方案治疗晚期 CRC 的开放性 I b 期研究。共纳入 25 例 CRC 的患者,所有患者均为 ≥ 2 线治疗后进展的患者。其中 PD-L1 CPS 评分 ≥ 1 占 38%,中位肿瘤突变负荷(median tumour mutational burden, mTMB)为 10 mut/mb, RAS 突变占 24%, 98% 患者为 MSS。瑞戈非尼 80~160 mg/d 联合纳武单抗 3 mg/kg。经过 3x3 剂量爬坡,结果显示,瑞戈非尼 80 mg/d 联合纳武单抗具有可控的安全性及可观的抗肿瘤活性;所有入组患者的 ORR 为 36%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 88%,中位 PFS 为 6.1 个月。MSS 型 CRC 患者的 ORR 为 33%,中位 PFS 为 7.9 个月。提示联合治疗均显著优于继往单药治疗的疗效。研究者分析了可能的原因,除了这两类药物的相互协同作用外,试验人群均是经过高度筛选的,如经过多线治疗后 98% 的患者的 ECOG PS 状态为 0 分、肺转移的比例较高占 44%,仅入组了 56% 的肝转移患者。有研究在对黑色素瘤和非小细胞肺癌的肿瘤活

检中发现:肝转移组织中 CD8⁺T 细胞浸润低于与非肝转移组,肝外远处转移中 CD8⁺T 细胞也较低,由此可能导致肝转移患者的抗肿瘤免疫减弱。越来越多的证据表明对于黑色素瘤、肺癌、肾癌等其他对 ICI 显著有效的恶性肿瘤,肝转移的存在降低了应答率、无进展和总生存率^[17],所以减少了肝转移患者的样本量。在有限数量的 CRC 患者中,发现 PD-L1 或 TMB 与疗效结果之间没有关系。最常见的 3 级以上治疗相关不良发应(treatment-related adverse events, TRAEs)为皮疹(12%)、蛋白尿(12%)和手足皮肤反应(10%)。

2021 年 ASCO 上一项开放性、单臂、II 期研究(NCT04126733)评估了瑞戈非尼联合纳武单抗治疗北美患者的安全性和有效性^[18]。共纳入 70 例均为标准治疗失败的 pMMR/MSS CRC 患者。瑞戈非尼初始剂量为 120 mg/d,根据患者耐受情况可减少至 80 mg/d,或从 80 mg/d 减少为 80 mg 隔日 1 次,纳武单抗 480 mg,每 4 周给药 1 次。结果显示 5 例患者获得部分缓解,这些患者基线时均未发现肝转移,ORR 为 7%,无肝转移的亚组患者 ORR 为 22%。与亚洲人群相比,瑞戈非尼联合纳武单抗治疗的疗效在北美人群中表现不佳。一方面是亚洲和北美地区人种差异。另一方面可能与药物起始剂量有关,亚洲人群起始剂量为瑞戈非尼 80 mg/d+纳武单抗 3 mg/kg,疗效理想,不良反应可耐受;北美人群起始剂量为瑞戈非尼 120 mg/d+纳武单抗 480 mg,不良反应发生率更高,导致一些患者无法坚持用药,在一定程度上影响了治疗效果。且北美研究中纳入肝转移患者比例更高,显示出亚洲人群疗效更优,也提示了肝转移患者相对无肝转移患者可能获益更小。REGONIVO 本身产生的意义是深远的,生存获益远远超过了既往 pMMR/MSS CRC 的研究数据,产生了未来可能影响临床实践的结果,但因证据级别低,没有被写入指南。目前 REGONIVO 在 III 期临床验证中,期待结果的公布。

REGOMUNE 研究,一项评价瑞戈非尼联合 PD-L1 抑制剂(Avelumab)在实体肿瘤患者中疗效的单臂、多中心 II 期临床研究^[19]。所有 CRC 患者均为 pMMR/MSS。瑞戈非尼 160 mg/d,口服 3 周,停药 1 周,周期为 28 d。允许调整瑞戈非尼剂量以处理不良反应。静脉点滴 Avelumab 从第 15 天开始,每 2 周给药 1 次,剂量为 10 mg/kg。结果发现瑞戈非尼联

合 Avelumab 治疗后患者 PFS 和 OS 与既往瑞戈非尼单药治疗数据相似, ORR 为 0, 中位 PFS 为 3.6 个月, 中位 OS 为 10.8 个月。共入组 48 例患者, 其中 PD 占 42.5%、SD 占 57.3%。常见的 TRAEs 为手足皮肤反应(30%)、高血压(23%)和腹泻(13%)。为处理不良反应, 大多数患者需要减少瑞戈非尼的剂量, 这对总体的治疗效果可能产生一定的影响。在小鼠的模型中发现, 与高剂量的抗血管生成药物相比, 低剂量的抗 VEGFR2 抗体更能增加效应 T 细胞浸润、M1 巨噬细胞表达。该研究发现基线 TAMs 水平最低的患者具有最好的结果, 表明 TAMs 可以作为潜在生物标志物, 选择更有可能从这种联合治疗中受益的患者。研究还发现 PD-L1 表达状态与 PFS 和 OS 均不相关, 其可能不是 CRC 中指导 ICIs 治疗的可靠生物标志物。

2020 年 ESMO 年会上, 发布了瑞戈非尼联合特瑞普利单抗(Toripalimab)用于 mCRC 的 REGOTORI 研究。作为首个在中国患者中开展的 PD-1 抑制剂联合瑞戈非尼治疗 pMMR/MSS mCRC 的临床研究, 近期徐瑞华教授团队公布了最新的研究成果^[20]。结果显示, 两者联合治疗 pMMR/MSS mCRC 患者三线及以上治疗时, 呈现出确切的临床疗效、可控的安全性及耐受性, 同时研究发现肠道微生物群在调节 mCRC 患者免疫治疗获益方面发挥着重要的作用。I 期剂量爬坡研究确定了最大耐受剂量及 II 期推荐剂量后, 进行了 II 期剂量扩展研究, 结果显示, 33 例接受 80 mg/d 瑞戈非尼治疗的患者中, 5 例患者达 PR, 7 例患者 SD, 最终在所有可评级疗效患者中, ORR 为 15.2%, DCR 为 36.4%, 中位 PFS 为 2.1 个月, 中位 OS 为 15.5 个月, 1 年 OS 为 59.8%; 无肝转移患者的 ORR 高于有肝转移者 (30.0% vs 8.7%), 仅有肺转移患者的 ORR 高于单纯肝转移者 (100% vs 0); 3 级以上 TRAEs 为 38.5%。REGOTORI 研究应用了患者治疗前的粪便样本进行肠道微生物群分析, 以识别潜在的生物标志物来预测临床反应。通过对基线粪便样本的肠道微生物群分析显示, 与低丰度梭杆菌相比, 高丰度梭杆菌患者的生存期更短(中位 PFS 2.0 个月 vs 5.2 个月)。REGOTORI 研究为 pMMR/MSS mCRC 患者使用免疫治疗联合靶向治疗提供了更多证据, 特别是无肝转移或单纯肺转移患者后线治疗的新选择。

另外, NCT03657641 研究旨在评估瑞戈非尼和派姆单抗联合治疗转移性 CRC 疗效的一项 I/II 期开放性单臂研究, 预计纳入 75 例三线及以上治疗的患者, 期待后续的研究结果。

2.2 阿帕替尼联合抗 PD-1

阿帕替尼(Apatinib)作为目前一类新型小分子抗血管生成抑制剂, 与 VEGFR2 的结合具有高度选择性并抑制其生成, 通过自动磷酸化抑制肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤生长。阿帕替尼单药治疗 mCRC 的中位 PFS 为 3.71 个月, 中位 OS 为 7.3 个月^[21]。

Ren 等^[22]进行了一项评价阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)治疗 pMMR/MSS mCRC 疗效的 II b 期研究, 共纳入 29 例患者, 均至少接受二线以上治疗, 其中 70% 的患者为 RAS 突变型, 未检测 CPS 且只有 3 例患者检测了 TMB, 且 60% 为肝转移患者, 阿帕替尼的使用剂量为 375 mg/d。结果显示: ORR 为 0, DCR 为 22.2%, 中位 PFS 为 1.83 个月, 中位 OS 为 7.8 个月。该研究中所有患者均出现了 TRAEs, 3 级 TRAEs 有 9 例, 均可能与阿帕替尼有关。该研究中阿帕替尼的使用剂量较高, 降低为 250 mg/d 可能有助于减少 TRAEs 的发生。

NCT04067986 是阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期 CRC 的单臂探索性研究^[23]。共入组 CRC 20 例(只有 1 例患者为 MSI-H, 其余均为 MSS)均为标准治疗失败后的患者。ESMO 会议目前仅公布了近期疗效: 低剂量的阿帕替尼(250 mg/d)和卡瑞利珠单抗方案治疗 CRC 的 ORR 为 30%, 联合治疗有较好且可控的耐受性, 3 级以上 TRAEs 主要是转氨酶升高(占 26%)。目前阿帕替尼联合抗 PD-1 方案的肠癌临床研究多为国内小样本研究, 虽显示了初步的临床疗效, 但仍需进一步验证。

2.3 仑伐替尼联合抗 PD-1

仑伐替尼(Lenvatinib)是一个多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 靶点包括 VEGFR1~3、FGFR1~4、PDGFR、c-Kit、Ret, 可抑制肿瘤细胞的生长, 阻断血管生成。对小鼠模型研究表明仑伐替尼在 TME 中降低免疫抑制性 TAMs, 激活细胞毒性 T 细胞和增强干扰素- γ 信号传导。此外, 临床前研究表明, 仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂导致抗肿瘤活性优于单独使用任一药物^[24-25]。

LEAP-005 是一项多中心开放性 II 期临床研究:

评价仑伐替尼(20 mg/d)联合派姆单抗治疗晚期实体瘤的疗效。所有入组患者均为三线治疗, CRC 32例(无论 MSI-H/MSS 状态)。ESMO 会议目前公布的结果显示: CRC 的 ORR 为 21.9%, 中位 PFS 为 2.3 个月。此项研究预计纳入 100 例 CRC 患者, 研究仍在继续。初步结果显示: 仑伐替尼与派姆单抗的联合在晚期胃肠道肿瘤的一、二、三线治疗中均取得了相应疗效, 提示早期使用似乎能有更好的疗效^[26]。

2.4 呋喹替尼联合抗 PD-1

呋喹替尼(Fruquintinib)是新型高选择性血管生成抑制剂, 靶点包括 VEGFR1~3。基础研究发现, 呋喹替尼联合 PD-1 抑制剂发挥协同抗肿瘤效应, 联合治疗可抑制 MSS CRC 小鼠体内肿瘤的增殖并诱导其凋亡, 有助于改善肿瘤血管正常化及肿瘤组织缺氧, 通过增强趋化因子的释放, 增加 CD8⁺T 细胞的浸润和活化, 减少 Tregs 的比例以及提高肿瘤相关巨噬细胞 M1/M2 的比例, 对 TME 进行重新编码, 疗效优于单药治疗^[27]。

2021 年 6 月 ASCO 年会公布了一项呋喹替尼联合信迪利单抗(Sintilimab)治疗晚期 CRC 的 Ib 期研究初步结果, 目前共入组了 44 例 CRC 患者, 先前至少接受过 ≥2 种治疗方案, 患者接受呋喹替尼 5 mg 间歇性给药(口服 2 周, 休息 1 周)或者 3 mg 持续给药联合 200 mg 信迪利单抗(每 3 周给药 1 次)治疗。研究结果显示: 呋喹替尼联合信迪利单抗显示出良好的疗效, 其中 5 mg 间歇性治疗组的中位 PFS 为 6.8 个月, ORR 为 27.3%; 3 mg 持续给药组的中位 PFS 为 4.3 个月, ORR 为 18.2%。最常见的不良反应为肝炎、转氨酶升高^[28]。

综上, PD-1/PD-L1 抑制剂与 TKIs 的联合使用, 已经开展了多项临床研究, 但均存在小样本、非随机对照、单中心、随访时间短等不足, 循证医学证据不足。研究结果参差不齐的原因, 可能与以下因素有关: 不同的 TKIs 类药物作用靶点不同, 其作用机制有差异; 不同的癌种, 对 TKIs 和 PD-1 抑制剂的疗效存在差异; 联合使用剂量的不准确, 过大的剂量会出现严重的不良反应, 这就需要调整剂量; 对入组人群的选择偏倚, 如不同的试验样本的 PD-L1、TMB 表达水平比例不同, RAS 突变比例不同, 肝转移数量比例不同, 先前接受过 PD-1 抑制剂治疗的样本数量不同, 这都可能导致结果差异。但是联合治疗使一部

分患者受益, 所以需要有效的生物标志物来筛选到底哪类人群可以从联合治疗中获益。目前尚无单一的生物标志物及相关阈值可以明确判断 ICI 的治疗获益, 以及筛选适合或者不适合 ICI 治疗的患者。要明确 ICI 的影响因素, 需要结合肿瘤细胞自身本质以及宿主 T 细胞的特异性因素进行综合考虑, 将几种生物标志物合并而得到评分精准选择合适人群。

3 联合治疗的安全性

ICIs 通过解除免疫抑制、活化 T 细胞促进免疫系统识别和攻击癌细胞, 同时提高 T 细胞对正常组织表达的自身抗原的应答, 增加自身免疫抗体的表达, 增加免疫因子的分泌和释放等诱发自身免疫炎症产生免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。ICIs 联合治疗可能会改变单一 ICI 治疗带来的免疫增强作用, 进而影响 TRAEs 及 irAEs 的类型和严重程度。

PD-1/PD-L1 抑制剂与多种多靶点小分子 TKIs 的联合治疗显示出了一定临床获益且安全性可耐受。免疫稳态的紊乱会导致胃肠道、皮肤和肝脏正常组织的免疫相关性损伤, 发生的 3 级以上 TRAEs 以高血压为主, 暂未发现严重免疫特异性不良反应的增加。Atezolizumab+Bevacizumab 联合治疗肝细胞癌患者最常见的 3 级以上 TRAEs 为高血压(15.2%)^[29]。在一项回顾性临床试验中, 接受 ICI 治疗的肺癌患者, 先前或同时接受抗 VEGF 或 TKIs 治疗, 其高血压发生风险更高。VEGF 通过在血管收缩因子和血管舒张因子之间建立平衡维持血管张力, 在某些情况下, 抑制 VEGF 信号会导致一定的血管收缩内皮素-1 浓度升高, 并通过抑制内皮一氧化氮合酶降低血管舒张剂一氧化氮的水平, 打破了血管舒缩之间的平衡, 导致外周血管阻力升高, 从而导致高血压^[30-32]。尽管 ICI 似乎没有直接的促高血压作用, 但同时使用血管内皮生长因子抑制剂(vascular endothelial growth factor inhibitors, VEGFIs)会导致很大一部分患者出现高血压。接受舒尼替尼或西地尼布的大鼠的临床前研究表明, 钙通道阻滞剂比血管紧张素转换酶抑制剂能更有效地治疗 VEGFIs 诱导的高血压, 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(维拉帕米、

地尔硫草)不应与大多数 VEGFIs 联合使用,因为他们可通过抑制细胞色素 P450 3A4 酶 (VEGFIs 的主要代谢酶)导致 VEGFIs 浓度大幅升高^[33]。VEGFIs 和 ICI 均会促进动脉粥样硬化的形成,因此建议使用降胆固醇的药物。临床前研究发现,阿司匹林可以通过抑制前列腺素 E2 与抗 PD-1 治疗产生协同作用。也有研究发现使用阿司匹林会导致抗 PD-1/PD-L1 治疗的 ORR 增加^[34-35]。因此,未来的研究还应进一步探索阿司匹林是否可以进一步增强 VEGFIs/ICI 联合疗法的抗肿瘤疗效。

4 小 结

基于理论背景及临床实验已经证实 TKIs 类药物能有效逆转 TME 的免疫抑制状态,增强 ICI 的疗效,两类药物的联合治疗可协同抑制肿瘤生长,发挥正反馈作用。临床研究也发现,两类药物的联合使用在晚期胃肠道肿瘤中显示出较好的疗效和安全性,这些临床研究结果也符合临床实验的结果。但是联合治疗仍面临着许多挑战和亟待解决的问题,比如缺乏有效的生物标志物来筛选优势人群;伴有肝转移的患者应该如何选择治疗方案;大多数联合治疗方案仍处于 I/II 期,III 期临床研究较少,如何恰当的选择药物种类,确定用药的周期、顺序、药物剂量和最佳配伍方式;联合用药的安全性、毒副作用等,这些仍需进一步探索解决。

参考文献:

- [1] Lizardo DY, Kuang C, Hao S, et al. Immunotherapy efficacy on mismatch repair-deficient colorectal cancer: from bench to bedside [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188447.
- [2] Giannone G, Ghisoni E, Genta S, et al. Immuno-metabolism and microenvironment in cancer: key players for immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4414.
- [3] Wensink E, Bond M, Kucukkose E, et al. A review of the sensitivity of metastatic colorectal cancer patients with deficient mismatch repair to standard-of-care chemotherapy and monoclonal antibodies, with recommendations for future research[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 95: 102174.
- [4] Manz SM, Lose M, Fritsch R, et al. Efficacy and side effects of immune checkpoint inhibitors in the treatment of colorectal cancer[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14: 17562848211002018.
- [5] Pecci F, Cantini L, Bittoni A, et al. Beyond microsatellite instability: evolving strategies integrating immunotherapy for microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(8): 69.
- [6] Galbraith NJ, Wood C, Steele CW. Targeting metastatic colorectal cancer with immune oncological therapies [J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(14).
- [7] Zaborowski AM, Winter DC, Lynch L. The therapeutic and prognostic implications of immunobiology in colorectal cancer: a review[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(10): 1341-1349.
- [8] Majidpoor J, Mortezaee K. The efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in cold cancers and future perspectives[J]. *Clin Immunol*, 2021, 226: 108707.
- [9] Dorst DCHV, Doorn LV, Mirabito Colafella KM, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors: synergistic anti-tumour effects at the cost of increased cardiovascular risk?[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2021, 135(14): 1649-1668.
- [10] Song Y, Fu Y, Xie Q, et al. Anti-angiogenic agents in combination with immune checkpoint inhibitors: a promising strategy for cancer treatment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1956.
- [11] Yasuda S, Sho M, Yamato I, et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(3): 500-506.
- [12] Khan KA, Kerbel RS. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 310-324.
- [13] Yi M, Jiao D, Qin S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 60.
- [14] Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(7): 1322-1331.
- [15] Eso Y, Marusawa H. Novel approaches for molecular targeted therapy against hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(8): 597-607.
- [16] Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 139-148.
- [17] Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, et al. Liver metasta-

- sis and treatment outcome with anti-PD-1 monoclonal antibody in patients with melanoma and NSCLC[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(5):417-424.
- [18] Marwan F, Kanwal PSR, David Z, et al. Single-arm, phase 2 study of regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient(pMMR)/microsatellite stable(MSS) colorectal cancer(CRC)[J/OL]. [2021-09-25]. ascopubs.org.
- [19] Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, et al. Regorafenib-avelumab combination in patients with microsatellite stable colorectal cancer (REGOMUNE): a single-arm, open-label, phase II Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2139-2147.
- [20] Wang F, He MM, Yao YC, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I b/II clinical trial and gut microbiome analysis[J]. *Cell Reports Medicine*, 2021, 2(9):100383.
- [21] Li A, Wang K, Xu A, et al. Apatinib as an optional treatment in metastatic colorectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(35):e16919.
- [22] Ren C, Mai ZJ, Jin Y, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 plus apatinib for metastatic colorectal cancer: a prospective, single-arm, open-label, phase II trial[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9):2946-2954.
- [23] 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*, 2019, 25(2): 515-523.
- [24] Lee CH, Shah AY, Rasco D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma(Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):946-958.
- [25] Kato Y, Tabata K, Kimura T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8⁺ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0212513.
- [26] Lwin Z, Gomez-Roca C, Saada-Bouزيد 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/OL]. [2021-09-25]. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2271>.
- [27] Wang Y, Wei B, Gao J, et al. Combination of fruquintinib and anti-PD-1 for the treatment of colorectal cancer[J]. *J Immunol*, 2020, 205(10):2905-2915.
- [28] Ye G, Weijie ZH, Jieer Y, et al. Preliminary results of a phase 1b study of fruquintinib plus sintilimab in advanced colorectal cancer[J/OL]. [2021-09-25]. ascopubs.org.
- [29] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [30] Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF(vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2):e1-e8.
- [31] van Dorst DCH, Dobbins SJH, Neves KB, et al. Hypertension and prohypertensive antineoplastic therapies in cancer patients[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 1040-1061.
- [32] Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, et al. Vascular cardio-oncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):904-914.
- [33] Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Treatment of hypertension and renal injury induced by the angiogenesis inhibitor sunitinib: preclinical study [J]. *Hypertension*, 2014, 64(6): 1282-1289.
- [34] Cortellini A, Tucci M, Adamo V, et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001361.
- [35] Zelenay S, van der Veen AG, Böttcher JP, et al. Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1257-1270.