



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.022

· 继续教育园地 ·

## 免疫联合靶向药物治疗微卫星稳定型转移性结直肠癌的研究进展

侯慧颖 张明生

**[摘要]** 结直肠癌(CRC)是常见的恶性肿瘤,且发现时多处于中晚期,晚期CRC仍以化疗为主。随着对CRC研究的不断深入,靶向治疗、免疫治疗等多种治疗方式也在不断进步。对于微卫星高度不稳定型CRC,免疫治疗在一线、后线、辅助及新辅助治疗方面均取得了突破。然而,绝大多数CRC属于微卫星稳定(MSS)型,免疫治疗的表现不尽如人意,目前的研究方向多将免疫治疗与靶向治疗、化疗、局部治疗等相结合作为突破方向。本文将对免疫联合靶向药物治疗MSS型CRC的研究现状和热点问题进行了梳理和综述。

**[关键词]** 结直肠癌; 微卫星稳定型; 免疫治疗; 靶向治疗

**[中图分类号]** R735.3 **[文献标识码]** A

结直肠癌(CRC)是常见的消化道恶性肿瘤。2020年全球癌症负担数据显示,CRC发病率排名第三,死亡率位居第二<sup>[1-2]</sup>。我国的CRC发病率及死亡率分别居于第二及第五,且发病率逐年上升<sup>[3]</sup>。局限期CRC的5年生存率可达91%,而转移性CRC的5年生存率仅为15%<sup>[4]</sup>。晚期CRC的治疗以化疗为主,靶向治疗及免疫治疗也在不断进步。相关研究提示免疫治疗在微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)CRC中的地位,然而,在CRC中,微卫星稳定(MSS)型占绝大多数,KEYNOTE 016研究已表明单一免疫治疗在MSS型转移性CRC(mCRC)中基本无效<sup>[5]</sup>,目前主要通过免疫联合其他治疗来调节免疫微环境,进而提高免疫治疗的效果。本文现就免疫联合靶向药物治疗MSS型mCRC的研究进展进行梳理。

### 一、免疫治疗+抗表皮生长因子受体(EGFR)单抗±化疗

免疫治疗的药物为程序性死亡受体-1(PD-1)单抗/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)单抗。抗EGFR单抗可直接杀伤肿瘤,包括西妥昔单抗和帕尼单抗。其中,IgG1单克隆抗体西妥昔单抗可诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)效应,从而活化杀伤细胞,激活T细胞,同时可增加肿瘤细胞的PD-L1表达,促进抗原提呈、增强免疫反应,和免疫治疗具有潜在协同增效作用<sup>[6]</sup>。

免疫治疗+抗EGFR单抗±化疗一线治疗mCRC包括AVETUX研究和AVETRIC研究。AVETUX研究采用FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)+Cetuximab+Avelumab一线治疗RAS/BRAF野生型mCRC患者,共入组43例,MSS型患者占92%。总人群客观缓解率(ORR)81%,早期肿瘤退缩率

(ETS)79.5%,中位无进展生存期(mPFS)11.1个月,12个月无进展生存期(PFS)达成率40%,中位总生存期(mOS)尚未达到<sup>[7]</sup>。另一项II期临床AVETRIC研究采用mFOLFOXIRI(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶+伊立替康)+Cetuximab+Avelumab三药化疗方案一线治疗无法切除和之前未经治疗的RAS野生型mCRC患者,尚未报道初步数据。

免疫治疗+抗EGFR单抗±化疗三线治疗mCRC包括CAVE研究和AVETUXIRI研究。CAVE研究采用Cetuximab+Avelumab三线治疗RAS野生型mCRC患者,入组患者中92%为MSS型患者。总人群mPFS 3.6个月,mOS 11.6个月。其中循环肿瘤DNA(ctDNA)提示RAS/BRAF野生型患者mPFS和mOS分别为4.3个月及16.1个月<sup>[8]</sup>。2022年欧洲肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(ESMO-GI)更新长期随访结果,总体人群mPFS 4.1个月,mOS 18.6个月<sup>[9]</sup>。AVETUXIRI研究采用Avelumab+Cetuximab+伊立替康治疗经治型MSS型mCRC的II期研究,根据RAS状态分为队列A(野生型)和队列B(突变型)。2022年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会公布中期分析结果,队列A和队列B肿瘤缓解分别为3/10和0/13,两队6个月PFS率分别为40.0%和38.5%,1年OS率分别为50.0%和46.2%。但仍观察到一定的生存获益<sup>[10]</sup>。上述研究均提示免疫治疗+抗EGFR单抗±化疗治疗mCRC可能具有协同作用,RAS野生型患者可能是优势人群。

### 二、免疫治疗+抗血管生成治疗±化疗

临床前研究表明,血管内皮生长因子(VEGF)/VEGF受体(VEGFR)抑制剂具有有效的抗血管生成和免疫调节特性,从而使肿瘤血运重建及产生炎性肿瘤微环境,降低血管渗透性,增加肿瘤微环境的效应免疫T细胞浸润,降低肿瘤相关免疫抑制细胞的增殖,从而与免疫治疗具有协同作用<sup>[11]</sup>。

1. 联合抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI):多靶

点 TKI 以抑制 VEGFR 为主。2020 年 ASCO 大会报道的日本 REGONIVO 研究首次采用 Nivolumab + Regorafenib 治疗 mCRC, 共入组 25 例患者, 1 例为 MSI-H 型, 24 例为 MSS 型, ORR36% (9/25), MSS 型患者的 ORR 33.3% (8/24), mPFS 7.9 个月, 1 年 PFS 率 41.8%, 1 年 OS 率 68.0% [12]。REGONIVO 研究后续有多项采用不同 TKI 药物联合 PD-1/PD-L1 单抗药物作为 mCRC 后线治疗的研究报道, 包括北美 REGONIVO 研究 [13] (Nivolumab + Regorafenib, ORR 7.1%, mPFS 1.8 个月, mOS 11.9 个月)、REGOMUNE 研究 [14] (Regorafenib + Avelumab, ORR 0%, mPFS 3.6 个月, mOS 10.8 个月)、REGOTORI 研究 [15] (Regorafenib + 特瑞普利单抗, ORR 15.2%, mPFS 2.1 个月, mOS 15.5 个月)、呋喹替尼联合 PD-1/PD-L1 单抗研究 [16-18] (呋喹替尼 + 多种 PD-1/PD-L1 单抗包括信迪利单抗、pembrolizumab、nivolumab 和 camrelizumab, 各研究数据并不相同, 已报道的数据显示 ORR 1.1% ~ 15.38%, mPFS 108 天 ~ 5.6 个月; mOS 11.8 ~ 14.9 个月) 及 LEAP-005 研究的 CRC 队列 [19] (Lenvatinib + Pembrolizumab, ORR 22%, mPFS 2.3 个月, mOS 7.5 个月) 等。尽管每项研究使用的药物及 TKI 剂量并不完全一致, 但相较于标准三线单药治疗 (Regorafenib、呋喹替尼或 TAS-102), 免疫联合 TKI 药物相关临床试验报道的 ORR 及 OS 均有一定程度的获益, 目前比较 pembrolizumab + lenvatinib 与标准治疗 (TAS-102 或 Regorafenib) 的 LEAP-017 研究 (NCT04776148) 已经启动, 其结果将直观对比免疫联合 TKI 药物治疗与标准三线及后线治疗的疗效与安全性。

2. 联合抗血管生成单抗: 目前免疫治疗联合单抗类抗肿瘤血管生成靶向药物的研究主要集中在一线治疗。MODUL 研究队列 2 随访结果显示, BRAF 野生型 mCRC 患者中, 在氟尿嘧啶 + 贝伐珠单抗 (BEV) 一线维持治疗的基础上加用 Atezolizumab, 并未改善患者 PFS 和 OS [20]。BACCI 研究采用卡培他滨 + BEV ± Atezolizumab 后线治疗标准治疗失败的 mCRC 患者, 其中联合 Atezolizumab 的 PFS 和 OS 没有明显改善 [21]。两项研究均未提示化疗 + BEV 中加用免疫治疗对于 mCRC 有效。但是, 2022 年 ASCO-GI 报道的 II 期 CheckMate 9X8 研究比较了 mFOLFOX6 + BEV + Nivolumab (NIVO + SOC 组) 与 mFOLFOX6 + BEV (SOC 组) 用于 mCRC 一线治疗结果, 两组 mPFS 均 11.9 个月, 但 NIVO + SOC 组的 1 年 PFS 率及 ORR 均高于 SOC 组 [22]。AtezoTRIBE 研究采用 FOLFOXIRI + BEV ± Atezolizumab 一线治疗 mCRC, 结果显示两组主要研究终点 mPFS 间的差异具有统计学意义 (13.1 个月比 11.5 个月,  $P = 0.012$ ) [23]。NIVACOR 研究采用 Nivolumab + FOLFOXIRI + BEV 作为 RAS/BRAF 突变 mCRC 患者一线治疗, 初步结果显示 ORR 76.7%, mPFS 10.1 个月, 12 个月的 PFS 率 53.4%。在 MSS 患者的亚组分析中, ORR 78.9%, mPFS 9.8 个月 [24]。AtezoTRIBE 研究及 NIVACOR 研究同时在 2022 年 ASCO 上公布的我国一项信迪利单抗 + CAPEOX (奥沙利铂 + 卡培他滨) + BEV 一线治疗 RAS 突变型 MSS 型 mCRC 患者的 II 期研究 (NCT04547166 研究) 结果显示, 初步 ORR 为 84%, mPFS 未达到, 亚组分析显示肝转移及肺转移的 ORR 分别为 93.3% 和 100.0% [25]。上述研究提示免疫治疗联合 TKI 药物治疗 MSS 型 mCRC 可能有效, 而免疫联合单抗类抗肿瘤血管生成靶向药

物效果仍有争议。

### 三、免疫治疗 + 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (MEK) 抑制剂

MEK 抑制剂可增加肿瘤中 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量并保留其活性, 联合免疫治疗可能获益 [26]。IMblaze370 研究将入组患者分为 Atezolizumab (PD-L1 抑制剂) + 考比替尼 (Cobimetinib, MEK 靶向药物)、Atezolizumab、瑞戈非尼三组, 中位随访时间 7.3 个月, 3 组 mOS 分别为 8.87 个月、7.10 个月及 8.51 个月。IMblaze370 未能发现总生存时间的改善 [27], 后续免疫治疗与 MEK 抑制剂的联合应用仍有较大挑战。

### 四、BRAF<sup>V600E</sup> 突变型 CRC

2022 年 ASCO 大会公布的 NCT04017650 采用 Encorafenib + Cetuximab + Nivolumab 治疗后线 MSS 型 BRAF<sup>V600E</sup> 突变 mCRC。初步数据显示 ORR 50%, 疾病控制率 (DCR) 96%, mPFS 7.4 个月, mOS 15.1 个月 [28]。该方案即将开展 II 期研究 SWOG 2107 以探索更大样本量研究中的获益。

### 五、总结

mCRC 绝大多数为 MSS 型, MSS 型 CRC 由于自身存在抑制性免疫微环境, 对单一免疫治疗不敏感, 因此需寻找新的治疗方法。目前, 已有多个临床试验在免疫联合靶向治疗的方向进行探索。免疫联合靶向治疗的多个临床试验中, 部分治疗方案, 尤其是免疫治疗联合抗血管生成 TKI 类药物, 表现出了一定的有效性, 为 MSS 型 mCRC 患者的治疗提供了新的思路, 同时也有部分临床试验数据未能达到预期, 因此, 仍需要寻找更有效的治疗方案。结合免疫治疗与其他方法如放疗、单纯化疗等的联合治疗也表现出一定的疗效, 未来在免疫联合靶向的同时联合其他治疗方法可能是新的突破方向, 目前也有免疫 + 靶向 + 放疗的临床试验正在开展, 希望能带来更多的生存获益。

### 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.
- [2] 邓蓓莹, 田山, 董卫国. 胆汁酸在结直肠癌发生发展过程中的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 140-142.
- [3] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.
- [5] 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.
- [6] Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation [J]. Cancer Treat Rev, 2018, 63: 48-60.
- [7] Stein A, Binder M, Goekkurt E, et al. Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCR): Final results of the phase II AVETUX trial (AIO-KRK-0216) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(suppl 4): 96.
- [8] Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(10): 1529-1535.
- [9] Martinelli E, Martini G, Ciardiello D, et al. O-7 Evidence of therapeutic effectiveness of third-line cetuximab rechallenge in appropriately selected patients: Findings from long-term follow-up of CRICKET and CAVE trials [J]. Ann Oncol, 2022, 33(suppl 4): S381-S382.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.023

• 继续教育园地 •

## 冠状动脉钙化的研究进展

郑琦 孙林

**[摘要]** 冠状动脉钙化(CAC)始于微钙化,并发展为更大的钙碎片,最终形成片状沉积物甚至钙化结节,这些钙化可通过X线、CT和血管内成像来识别。最近的研究显示,冠状动脉内钙化斑块的体积与动脉粥样硬化(AS)的进展及未来严重心血管不良事件的发生率高度相关,或许可使用他汀类药物治疗。本综述主要回顾CAC的病理生理机制、目前的检测手段及治疗方法。

**[关键词]** 冠状动脉; 钙化

**[中图分类号]** 541.4 **[文献标识码]** A

动脉粥样硬化(AS)斑块中的局灶性钙化较常见,且随着年龄的增长而增加。在病理生理过程中,钙化包括微钙化、碎片状钙化、钙化斑块等多种形式。然而,这些不同形式钙化灶

的发病机制和临床意义尚不清楚。目前冠状动脉钙化(CAC)的药物治疗非常有限,一些介入治疗虽可减轻钙化所致的血管狭窄,但术后并发症和患者远期预后的改善仍不理想。本文主要对CAC的病理生理机制、目前的检测手段及治疗方法进行综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(8760087);昆明医科大学重大科技成果培育项目(CGPY201804)

作者单位:650101 昆明,昆明医科大学第二附属医院心血管内科

通讯作者:孙林,E-mail:sunlinkm@sina.com

### 一、病理生理机制

血管钙化可分为两种形式,取决于其位置在内膜(内膜钙

- [10] Huyghe N, Cuyper AD, Sinapi I, Interim analysis of the phase II AVETUXIRI trial: Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 16): 3595.
- [11] Doleschel D, Hoff S, Koletnik S, et al. Regorafenib enhances anti-PD1 immunotherapy efficacy in murine colorectal cancers and their combination prevents tumor regrowth [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40 (1): 288.
- [12] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase I b Trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (18): 2053-2061.
- [13] Fakih M, Raghav KPS, Chang DZ, 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]. J Clin Oncol, 2021, 39 (suppl 15): 3560.
- [14] Cousin S, Bellera CA, Guégan JP. REGOMUNE: a phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors-Results of the non-MSI-H metastatic colorectal cancer (mCRC) cohort [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (suppl 15): 4019.
- [15] Wang F, He MM, Yao YC, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis [J]. Cell Rep Med, 2021, 2 (9): 100383.
- [16] Miaomiao G, Huan Y, Liu TE, et al. Fruquintinib combination with sintilimab in refractory metastatic colorectal cancer patients in China [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (suppl 15): 4028.
- [17] Guo Y, Zhang W, Ying J, et al. Preliminary results of a phase 1b study of fruquintinib plus sintilimab in advanced colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (suppl 15): 2514.
- [18] Gou M, Qian N, Zhang Y, et al. Fruquintinib in Combination With PD-1 Inhibitors in Patients With Refractory Non-MSI-H/pMMR Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study in China [J]. Front Oncol, 2022, 12: 851756.
- [19] Gomez-Roca CA, Yanez E, Im S. LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors-Results from the colorectal cancer cohort [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (suppl 3): 94.
- [20] Grothey A, Tabernero J, Arnold D, et al. LBA19-Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFwt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL-a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (suppl 8): i714-i715.
- [21] Mettut NB, Twohy E, Ou FS, et al. 533PD-BACCI: A phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): An ACCRU network study [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl 5): v203.
- [22] Lenz H, Parikh AR, Spigel DR, et al. Nivolumab (NIVO) + 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6)/bevacizumab (BEV) versus mFOLFOX6/BEV for first-line (1L) treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase 2 results from CheckMate 9X8 [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 4): 8.
- [23] Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (Atezotribe): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23 (7): 876-887.
- [24] Damato A, Bergamo F, Antonuzzo L, et al. Phase II study of nivolumab in combination with FOLFOXIRI/bevacizumab as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer RAS/BRAF mutated (mut): NIVACOR trial (GOIRC-03-2018) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 16): 3509.
- [25] Fang X, Zhong C, Zhu N, et al. A phase 2 trial of sintilimab (IBI 308) in combination with CAPEOX and bevacizumab (BBCAPX) as first-line treatment in patients with RAS-mutant, microsatellite stable, unresectable metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 16): 3563.
- [26] Ebert P, Cheung J, Yang Y, et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade [J]. Immunity, 2016, 44 (3): 609-621.
- [27] 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.
- [28] Morris VK, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable (MSS), BRAFV600E metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (suppl 4): 12.

(收稿日期:2022-10-12)

(本文编辑:高婷)