

## 摘要

### 目的:

如何解决错配修复基因表达正常 (proficient mismatch repair, pMMR) /微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 型晚期结直肠癌患者的免疫治疗耐药性问题是目前的研究热点。临床前研究显示免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗在大肠癌模型中具有协同效应, 但临床试验疗效不一。本研究通过探索瑞戈非尼片联合程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death receptor-1, PD-1) 抑制剂对比瑞戈非尼片单药三线及以上治疗 pMMR/MSS 型晚期结直肠癌患者的疗效、生活质量及安全性, 并分析预后因素, 筛选获益人群, 指导临床个体化诊疗。

### 方法:

本研究初步回顾 2021 年 10 月至 2022 年 09 月于河南大学淮河医院、开封市肿瘤医院、河南大学第一附属医院确诊的 1856 例结直肠癌患者, 根据纳入和排除标准筛选, 最终 46 例 pMMR/MSS 型晚期结直肠癌患者被纳入本研究。所有患者分为治疗组和对照组, 治疗组 20 例, 应用瑞戈非尼片联合 PD-1 抑制剂治疗; 对照组 26 例, 应用瑞戈非尼片单药治疗。治疗组口服瑞戈非尼片 (拜万戈) 80-160mg, 每日一次, 第 1-21 天, 每 28 天重复; 联合静脉应用帕博利珠单抗注射液 (可瑞达) 200mg/信迪利单抗注射液 (达伯舒) 200mg/卡瑞利珠单抗注射液 (艾瑞卡) 200mg, 第 1 天, 每 3 周重复; 纳武利尤单抗注射液 (欧狄沃) 240mg/特瑞普利单抗注射液 (拓益) 3mg/kg, 第 1 天, 每 2 周重复。对照组口服瑞戈非尼片 (拜万戈) 80-160mg, 每日一次, 第 1-21 天, 每 28 天重复。每 8 周对患者进行肿瘤评估, 采用实体瘤疗效评价标准 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST Version 1.1, RECIST 1.1)。观察指标包括疗效评价: 主要终点为无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 次要终点为客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR); 治疗前与治疗 8 周后的生活质量评分 (Quality of Life Questionnaire-Core 30, QLQ-C30); 两组不良反应事件 (Adverse Event, AE) 差异。使用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析; 计数资料用例数及构成比表示, 组间比较使用卡方检验。计量资料用均数及标准差表示, 生活质量评分比较采用秩和检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 生存曲线, Log-rank 法进行组间统计学

检验；对不良事件和实验室检查异常按照常见不良事件评价标准 5.0（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, CTCAE 5.0）进行统计学描述性分析。采用 Cox 比例风险回归模型探索预后因素。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 结果：

治疗组和对照组患者临床特征相似。治疗组中 2 例（11.0%）患者部分缓解（partial response, PR），10 例（55.6%）患者疾病稳定（stable disease, SD），其中肝转移占 50%（5/10），6 例（33.3%）患者疾病进展（progressive disease, PD），其中肝转移患者占 83.3%（1/6）；对照组 1 例（4.0%）患者 PR，10 例（40.0%）患者 SD，14 例（56.0%）患者 PD。治疗组和对照组的 ORR 无统计学差异（11.1% vs 4.0%,  $P = 0.562$ ），治疗组的 DCR 为 66.7%，对照组的 DCR 为 44.0%，无统计学差异（ $P = 0.216$ ）。治疗组患者中位 PFS 为 4.1 个月（95%CI, 3.468-4.731），对照组患者 PFS 为 2.9 个月（95%CI, 1.316-4.484），差异有统计学意义（ $P = 0.031$ ）。亚组分析显示，男性、年龄 $\geq 60$  岁、左半结肠癌、三线治疗、既往未应用过西妥昔单抗、ECOG 评分 0-1 分等临床特征的患者应用瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂疗效更敏感。QLQ-C30 问卷显示治疗组患者的躯体功能和情绪功能较对照组有所改善。治疗后有疲倦、纳差、恶心、呕吐的相关不良反应，其中恶心、呕吐与对照组相比无统计学差异，疼痛较前明显改善，总体生活质量较对照组患者有所提高。两组患者不良反应发生率及不良反应事件均无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。治疗组不良反应发生率为 70.0%（14/20），包括手足综合征（20.0%）、肝功能不全（15.0%）、疲劳（15.0%）、食欲减退（15.0%）、甲状腺功能减退（15.0%）、高血压（10.0%）、粒细胞减少（10.0%）、间质性肺炎（10.0%）、周围神经损伤（10.0%）等。对照组不良反应发生率为 65.4%（17/26），包括肝功能不全（19.2%）、食欲减退（15.4%）、手足综合征（11.5%）、高血压（11.5%）、疲劳（11.5%）、粒细胞减少（11.5%）等。治疗组发生 3-4 级不良反应 1 例（5.0%），为手足综合征，该患者经过停药及使用糖皮质激素后症状缓解；对照组发生 3-4 级不良反应 3 例（11.5%），分别为肝功能不全 1 例（3.8%）、血小板减少 1 例（3.8%）、腹痛 1 例（3.8%），以上患者经过降低瑞戈非尼片剂量及对症治疗后不良反应均减轻。与年龄 $< 60$  岁的患者相比，年龄 $\geq 60$  岁的患者不良反应发生率更高（ $\chi^2 = 4.514, P = 0.034$ ）。Cox 回归分析显示年龄和治疗方法为 PFS 的独立预后因素。年龄 $< 60$  岁的患者发生疾病进展或死亡风险是年龄 $\geq 60$  岁患者的 0.389 倍，应用瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂的患者发生疾病进展或死亡风险是应用瑞戈非尼单药患者的 0.402 倍。

## 结论:

瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂在 pMMR/MSS 型晚期结直肠癌患者中显示出良好的疗效，提高患者的生活质量，且毒性反应可控。期待更大样本的前瞻性研究来夯实其疗效和安全性，并探索免疫治疗的生物标志物预测获益人群，指导个体化治疗。

**关键词:** 晚期结直肠癌，免疫检查点抑制剂，pMMR/MSS，酪氨酸激酶抑制剂，瑞戈非尼

# 目 录

摘 要 .....	I
ABSTRACT .....	V
中英文缩略词表 .....	XI
1 前 言 .....	1
2 对象与方法 .....	3
2.1 研究对象 .....	3
2.1.1 纳入标准 .....	3
2.1.2 排除标准 .....	3
2.2 治疗方法 .....	3
2.3 观察指标 .....	4
2.3.1 疗效评价 .....	4
2.3.2 生活质量评分 .....	4
2.3.3 安全性评估 .....	5
2.4 数据收集 .....	5
2.5 统计学分析 .....	5
3 结 果 .....	7
3.1 一般情况 .....	7
3.2 疗效评价 .....	9
3.2.1 主要终点 PFS 比较 .....	9
3.2.2 次要终点 ORR、DCR 比较 .....	12
3.3 生活质量评分 .....	13
3.3.1 功能领域及总体生命质量评分 .....	13
3.3.2 症状领域评分 .....	13
3.3.3 单项评分 .....	14
3.4 安全性评估 .....	14
3.4.1 不良反应分级情况 .....	14

3.4.2 不良反应影响因素 .....	15
3.4.3 不良反应对 PFS 的影响.....	17
3.5 Cox 比例风险回归模型.....	17
4 讨论 .....	19
5 结论与展望 .....	25
参考文献 .....	27
综 述 .....	31
参考文献 .....	39
致 谢 .....	43
攻读学位期间发表的学术论文 .....	45

## 中英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文译名
IARC	International Agency for Research on Cancer	国际癌症研究机构
mCRC	metastatic colorectal cancer	转移性结直肠癌
TKI	Tyrosine kinase inhibitors	酪氨酸激酶抑制剂
ICIs	Immune checkpoint inhibitors	免疫检查点抑制剂
PD-1	programmed cell death receptor 1	程序性细胞死亡受体-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	程序性细胞死亡受体-配体 1
CTLA-4	cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4	细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4
dMMR	deficient mismatch repair	错配修复基因表达缺失
MSI-H	microsatellite instability-high	微卫星高度不稳定
pMMR	proficient mismatch repair	错配修复基因表达正常
MSS	microsatellite stable	微卫星稳定
TMB	Tumor Mutational Burden	肿瘤突变负荷
ORR	objective response rate	客观缓解率
mPFS	median progression-free survival	中位无进展生存期
DCR	disease control rate	疾病控制率
RECIST1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST Version 1.1	实体瘤疗效评价标准 1.1
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	美国东部肿瘤协作组
IHC	Immunohistochemistry	免疫组化
CR	complete response	完全缓解
PR	partial response	部分缓解
SD	stable disease	疾病稳定
PD	progressive disease	疾病进展
HR	Hazard Ratio	风险比
IQR	interquartile range	四分位数区间
CI	confidence interval	置信区间
CTCAE5.0	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0	常见不良事件评价标准 5.0

# 1 前言

根据国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）的数据显示，到 2020 年为止，结直肠癌的发病率居全球第三，死亡率更是位居第二<sup>[1]</sup>，男性的发病率和死亡率高于女性，且趋向于年轻化。由于症状隐匿，多数患者确诊时已发生转移丧失手术治疗的机会，即同时性转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer, mCRC）。尽管遵循以手术、化疗联合抗血管生成、酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine kinase inhibitors, TKI）、放疗为基础的多学科团队诊疗模式，但是由于肿瘤突变负荷（Tumor Mutational Burden, TMB）高、恶性程度高及易耐药性，二线治疗后患者的预后仍不理想，5 年生存率 < 15%<sup>[2]</sup>。因此，探索转移性结直肠癌患者二线治疗后的姑息治疗迫在眉睫。目前中国临床肿瘤学会将瑞戈非尼、呋喹替尼和曲氟尿苷替匹嘧啶（TSA-102）纳入 mCRC 患者的标准三线姑息治疗，但未取得令人满意的治疗效果。瑞戈非尼是口服小分子 TKI 药物<sup>[3]</sup>，可阻断许多蛋白激酶的活性，包括血管内皮生长因子受体（VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3）、具有免疫球蛋白样和 EGF 样结构域 2（TIE-2）的酪氨酸激酶、血小板源的生长因子受体（PDGFR）、纤维原细胞生长因子受体 1（FGFR-1）、集落刺激因子-1 受体（CSF-1R）以及原癌激酶如 KIT、RET 等，从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖<sup>[4,5]</sup>。据 CONCUR 研究<sup>[6]</sup>和 CORRECT 研究<sup>[7]</sup>显示，与安慰剂相比，瑞戈非尼可显著改善 mCRC 患者的总生存期，却无法逆转肿瘤细胞耐药。

近年来，免疫治疗是实体瘤的研究热点，免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors, ICIs）包括程序性细胞死亡受体-1（programmed cell death receptor 1, PD-1）、程序性细胞死亡受体-配体 1（programmed cell death ligand 1, PD-L1）及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4），为众多晚期恶性肿瘤患者带来明显的生存获益，包括非小细胞肺癌、肾癌和黑色素瘤<sup>[8,9]</sup>。目前，中国临床肿瘤协会结直肠癌诊疗指南推荐免疫检查点抑制剂（PD-1/PD-L1）仅适用于错配修复基因表达缺失（deficient mismatch repair, dMMR）或微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）型晚期结直肠癌患者的三线单药治疗。然而，我国实体瘤样本检测显示，肿瘤分期越高，dMMR/MSI-H 占比越低<sup>[10]</sup>。dMMR/MSI-H 约为 mCRC 患者的 5%，95% 的 mCRC 患者为错配修复基因表达正常（proficient mismatch repair, pMMR） /

微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 型, 这类患者无法从免疫治疗中获益。肿瘤突变负荷低、免疫细胞向肿瘤部位募集不足是免疫治疗对 pMMR/MSS mCRC 患者无效的根本原因<sup>[11]</sup>。因此, 如何提高 pMMR/MSS mCRC 患者的疗效需要进一步探索。临床前研究显示, 瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂在大肠癌模型中提高了药物的抗肿瘤活性<sup>[12,13]</sup>。在机制上, 抗血管生成药物具有改变微环境的特性, 并可使肿瘤血管正常化, 增加恶性肿瘤组织灌注以及肿瘤部位的免疫细胞浸润, 从而提高免疫治疗的疗效。此外, 免疫细胞的激活可影响肿瘤血管<sup>[14]</sup>。通过肿瘤血管正常化和免疫激活相辅相成的良性循环从而促进免疫介导的肿瘤根除<sup>[15]</sup>。临床研究显示抗血管生成联合免疫治疗可增强抗肿瘤的疗效<sup>[16-18]</sup>。因此, 免疫联合抗血管生成治疗可能会打破 pMMR/MSS mCRC 患者的免疫耐药性。

REGONIVO 研究纳入了 24 例来自日本的 pMMR/MSS mCRC 患者, 开创了瑞戈非尼和 PD-1 抑制剂联合治疗的先河, ORR 为 33%, mPFS 达到 7.9 个月<sup>[19]</sup>。这给标准二线治疗失败的难治性结直肠癌患者带来了希望, 可延缓肿瘤进展, 提高生活质量。随后世界多中心开展了抗血管生成联合免疫检查点抑制剂治疗标准二线治疗失败的难治性 mCRC 患者的研究, 但多未能取得类似 REGONIVO 研究的疗效<sup>[20-23]</sup>。美国国家癌症研究所对 18 例难治性 pMMR/MSS mCRC 患者 (包括 5 例亚洲患者) 进行了回顾性研究, 未显示出瑞戈非尼联合纳武利尤单抗或帕博利珠单抗方案的有效性, 北美人群的 ORR 仅为 7%, 但提出无肝转移的患者可从该治疗中受益<sup>[20]</sup>。在 23 名中国 pMMR/MSS mCRC 患者中进行的一项研究未出现部分缓解, 但在 PFS 和 DCR 方面存在获益<sup>[21]</sup>。一项研究纳入 52 例应用信迪利单抗联合呋喹替尼治疗的 mCRC 患者, ORR 为 15.38%, DCR 为 57.6%, 中位 PFS 为 3.6 个月<sup>[22]</sup>。另一项回顾性研究纳入 pMMR/MSS mCRC 患者, 未能观察到瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂的有效性<sup>[23]</sup>。目前抗血管生成联合免疫检查点抑制剂治疗标准二线治疗后进展的 mCRC 患者多为 IB/II 期研究、样本量较少, 而上述疗效不一的结果说明只有其中一部分患者可能从中获益, 如何发掘与选出治疗有效的患者是困扰临床诊治的难题。目前瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂三线及以上治疗 pMMR/MSS mCRC 患者的疗效尚不明确, 且无联合治疗对患者生活质量影响的相关报道。

本研究纳入于河南大学淮河医院、开封市肿瘤医院、河南大学第一附属医院治疗的 pMMR/MSS mCRC 患者, 通过比较应用瑞戈非尼片联合 PD-1 抑制剂和瑞戈非尼片单药治疗的疗效、生活质量及安全性, 探索预后因素, 指导个体化诊疗。



## 2 对象与方法

### 2.1 研究对象

纳入 2021 年 10 月至 2022 年 09 月于河南大学淮河医院、开封市肿瘤医院、河南大学第一附属医院治疗,应用瑞戈非尼片或联合 PD-1 抑制剂治疗的 pMMR/MSS mCRC 患者 46 例,本研究通过医院医学伦理委员会审核批准。

#### 2.1.1 纳入标准

- (1) 年龄在 18-75 岁之间;
- (2) 经《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》确诊为结直肠癌;
- (3) 经病理学检测确定肿瘤 MMR/MSI 状态为 pMMR/MSS;
- (4) 既往至少使用以奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗,治疗失败后至少有一个基线病灶可通过 RECIST 1.1 来测量;
- (5) 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分在 0-2 分;
- (6) 临床资料完整。

#### 2.1.2 排除标准

- (1) 对本研究所用药物过敏;
- (2) 哺乳期妊娠期妇女;
- (3) 严重的认知功能障碍和严重的精神疾病;
- (4) 未规律治疗或基线不能通过 RECIST1.1 测量。
- (5) 同时接受其它抗肿瘤药物或局部治疗。

### 2.2 治疗方法

根据治疗方案将所有患者分为治疗组和对照组,治疗组应用瑞戈非尼片联合 PD-1 抑制剂,对照组应用瑞戈非尼片单药;瑞戈非尼片起始剂量由医师评估患者病情后制定,可根据患者病情评估适当调整剂量,直到患者出现病情进展或严重不良反应可考虑停药;

口服瑞戈非尼片具体方案：

瑞戈非尼片（拜万戈）80-160mg，每日一次，第 1-21 天，每 28 天重复；

静脉注射 PD-1 抑制剂具体方案包括：

帕博利珠单抗注射液（可瑞达）200mg/信迪利单抗注射液（达伯舒）200mg/卡瑞利珠单抗注射液（艾瑞卡）200mg，第 1 天，每 3 周重复；

纳武利尤单抗注射液（欧狄沃）240mg/特瑞普利单抗注射液（拓益）3mg/kg，第 1 天，每 2 周重复。

## 2.3 观察指标

### 2.3.1 疗效评价

研究者每 8 周对患者进行肿瘤评估，采用 RECIST 1.1 进行影像学评估（见表 2-1），或在患者无法接受影像学检查的情况下进行临床评估。

主要终点：PFS，即患者接受瑞戈非尼片或联合 PD-1 抑制剂治疗开始，到疾病进展或任何原因导致死亡的时间；

次要终点：ORR 即 CR 和 PR 所占比例之和，DCR 即 CR、PR 及 SD 所占比例之和。

表 2-1 实体瘤疗效评价标准 1.1

靶病灶	评估标准
CR	所有病灶消失，全部淋巴结短径小于 10mm，维持 4 周以上，无新病灶出现
PR	所有肿瘤靶病灶直径之和较基线数值减少 30%以上
SD	介于 PD 与 PR 两者之间
PD	以靶病灶直径之和的最小值为参照，直径之和较最小值增加 20%以上（如果基线测量值最小就以基线值为参照）或者有新病灶出现

### 2.3.2 生活质量评分

使用欧洲癌症研究与治疗组织（European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC）制定的 QLQ-C30 生活质量核心量表，评估患者治疗前和治疗后 8 周的生活质量。该问卷由 30 个问题组成，分为 15 个领域，包括 5 个功能领域（躯体、角色、认知、情绪和社会功能），3 个症状领域（疲劳、疼痛、恶心和呕吐），1 个总体健康状况

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/897105004044010005>