

特瑞普利单抗在恶性肿瘤治疗中的应用

Application of toripalimab in the treatment of malignant tumors

罗详冲¹综述;李高峰²审阅(1. 曲靖市第二人民医院心胸外科,云南 曲靖 655000; 2. 云南省肿瘤医院胸外科,云南 昆明 650118)

[摘要] 近年来,免疫治疗在全球恶性肿瘤治疗中取得了备受瞩目的成绩,新型免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)不断被研发并拓展于临床实践中。中国自主研发的多款程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)抑制剂也相继在临床应用中取得了令人振奋的疗效。特瑞普利单抗(toripalimab, JS001, 商品名为拓益)是我国自主研发的首个获批上市的国产PD-1抑制剂,基于其良好的疗效及安全性,该药于2018年12月17日获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市,用于既往接受标准治疗失败的局部进展或转移性黑色素瘤的治疗。此外,特瑞普利单抗在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)、尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)等多种实体瘤中的临床试验也相继被开展并取得喜人的疗效。本文就特瑞普利单抗的作用机制、药效学、药代动力学、临床研究、不良反应及疗效预测标志物等方面的最新进展进行梳理,以期为临床应用提供参考依据。

[关键词] 恶性肿瘤;特瑞普利单抗;免疫治疗;程序性死亡分子1抑制剂

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)08-0946-05

近年来,随着分子靶向药物治疗及免疫治疗等在恶性肿瘤中的应用,晚期恶性肿瘤的治疗格局发生了日新月异的改变。尤其是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),如程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)抑制剂纳武利尤单抗(nivolumab)及帕博利珠单抗(pembrolizumab)相继在中国获批用于恶性肿瘤的二线和一线治疗,彻底改变了晚期恶性肿瘤的治疗模式^[1-2]。中国自主研发的多款PD-1抑制剂也相继在临床应用中获得了令人满意的疗效。特瑞普利单抗(toripalimab, JS001, 商品名拓益)是上海君实生物医药科技有限公司自主研发的首个获批上市的国产PD-1抑制剂,2018年12月17日该药获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市,用于既往接受标准治疗失败的局部进展或转移性黑色素瘤的治疗^[3]。此外,特瑞普利单抗在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)、尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)等多种实体瘤中也表现出良好的疗效^[3]。本文就Toripalimab的作用机制、药效学、药代动力学、临床研究、不良反应及疗效预测标志物等方面的最新进展进行梳理综述。

1 作用机制

Toripalimab是一种新型选择性重组人源化的IgG4/Kappa型单克隆抗体,具有全新的互补性决定区(complementarity determining regions, CDRs)序列,

主要与PD-1抗原的FG环相结合^[4]。正常情况下,PD-1(又称PDCD1或CD279)是表达于CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞及B淋巴细胞等表面的一种免疫检查点受体^[5]。当PD-1与表达于肿瘤细胞表面的程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)/程序性死亡配体2(programmed death ligand 2, PD-L2)结合时,能抑制T细胞的活化与增殖进而介导负性免疫调控^[6]。研究表明,toripalimab能与T淋巴细胞表面的PD-1特异性结合,阻断其与配体PD-L1/PDL2的结合,从而阻断PD-1信号通路介导的免疫抑制,恢复机体免疫系统杀灭肿瘤细胞的能力^[7]。同时,通过免疫荧光分析(immunofluorescence assay, IFA)发现,toripalimab能通过强大的内吞效应降低PD-1在细胞膜表面的表达,恢复T淋巴细胞对抗原的反应活性^[7]。此外,接受toripalimab的剂量依赖性治疗能刺激T细胞增殖以及抗肿瘤效应分子 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的分泌,以达到增强抗肿瘤作用^[8]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81760554)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81760554)

[作者简介] 罗详冲(1990-),男,硕士,主要从事胸部肿瘤的综合治疗研究, E-mail: 840338689@qq.com

[通信作者] 李高峰(LI Gaofeng, corresponding author),博士,主任医师,博士生导师,主要从事胸部肿瘤微创治疗, E-mail: ligaozhenghl@126.com

2 药效学

体外试验表明, toripalimab 对 PD-1 具有较高的亲和力, 通过 Biacore T200 测定的平衡解离常数 $K_D \approx 3$ nmol/L, 能有效阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 的结合^[7]。临床前药效学研究表明^[8], toripalimab 结合 PD-1 的半最大效应浓度 (concentration for 50% of maximal effect, EC_{50}) 为 21 nmol/L, 结合 PD-L1 和 PD-L2 的半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 分别为 3.0 nmol/L 和 3.1 nmol/L。此外, toripalimab 表现出明显的物种交叉反应, 其可以与人类和食蟹猴外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 上的 PD-1 抗原结合^[8]。采用流式细胞仪检测 (flow cytometry, FCM) 显示^[8], toripalimab 与人和食蟹猴 PBMCs 上的 PD-1 抗原结合的 EC_{50} 分别为 11 ng/ml 和 38 ng/ml, 其与人和食蟹猴 CD8⁺T 细胞表面的 PD-1 抗原相互作用的 K_D 值分别为 2.1 nmol/L 和 1.2 nmol/L; 与 CD4⁺T 细胞表面的 PD-1 抗原相互作用的 K_D 分别为 3.8 和 1.4 nmol/L。

3 药代动力学

TANG 等^[9]开展的一项关于 toripalimab 在晚期黑色素瘤或泌尿系肿瘤患者中的剂量递增试验显示, 静脉输注 toripalimab 后 1 h 其血药浓度达到峰值浓度 (peak concentration, C_{max}) 并缓慢地从循环中消除, 其表现出剂量依赖的线性药动学 (pharmacokinetics, PK) 曲线特征。多剂量输注时观察到 toripalimab 在体内的积累, 血清药物谷浓度在大约连续 5 次给药后稳定下来; 分别给予特瑞普利单抗 1、3 和 10 mg/kg 后, 其稳态谷浓度分别为 (8.9 ± 4.4) 、 (37.8 ± 17.5) 和 (174.3 ± 95.6) $\mu\text{g/ml}$, 表明即使在最低剂量为 1 mg/kg 时, PD-1 受体也会被 toripalimab 完全占据^[9]。根据群体数据分析, toripalimab 的几何平均稳态分布容积、几何平均清除率和几何平均消除半衰期分别为 79.64 ml/kg、0.18 ml/(h·kg) 和 12.6 d^[3]。

4 临床研究

4.1 黑色素瘤

目前黑色素瘤病死率高、预后差, 传统的治疗效果不佳^[10]。免疫治疗的兴起, 彻底改变了黑色素瘤的治疗模式和预后。一项 I b 期剂量递增研究 (NCT03086174)^[11]旨在评估 toripalimab 联合阿西替尼 (axitinib) 治疗转移性黏膜黑色素瘤的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效, 共纳入 33 例转移性黏膜黑色素瘤患者, 接受 toripalimab (1 或 3 mg/kg, 每 2 周 1 次) 联合 axitinib (5 mg, 2 次/d) 的治疗, 直到疾病

进展 (progressive disease, PD) 或出现不可接受的毒性。结果表明, 在 29 例黏膜黑色素瘤患者中, 根据实体瘤疗效评价标准 1.1 (RECIST 1.1) 评价, 14 例 (48.3%; 95% CI 为 29.4%~67.5%) 患者获得客观反应, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 86.2% (95% CI 为 68.3%~96.1%), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 51.7% (95% CI 为 32.5%~70.6%), 中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 7.5 个月, 可以看出 ORR 获益显著, axitinib 能够增加 toripalimab 的疗效。该项研究表明, toripalimab 联合 axitinib 治疗转移性黏膜黑色素瘤具有良好的疗效, 有望成为晚期黏膜黑色素瘤患者的一线治疗新标准。

另一项 toripalimab 治疗晚期黑色素瘤或泌尿系肿瘤患者的 I 期剂量递增研究 (NCT02836795)^[9]共纳入 36 例诊断为晚期黑色素瘤 ($n=22$ 例)、UC ($n=8$ 例) 和肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC, $n=6$ 例) 的患者。结果表明, 1 例肢端黑色素瘤患者达完全缓解 (complete response, CR), 7 例患者达部分缓解 (partial response, PR) (其中 2 例肢端型黑色素瘤、1 例黏膜型黑色素瘤、2 例 UC、2 例 RCC), 10 例患者达病情稳定 (stable disease, SD), ORR 为 22.2% (95% CI 为 10.1%~39.2%), DCR 为 50.0% (95% CI 为 32.9%~67.1%)。上述结果表明, toripalimab 在黑色素瘤患者中表现出良好的抗肿瘤活性。

基于 I 期临床研究中 toripalimab 的良好抗肿瘤活性, 一项关于 toripalimab 在中国晚期黑色素瘤患者中的 II 期研究 (NCT03013101)^[12], 共纳入 128 例黑色素瘤患者 [51 例肢端型, 21 例黏膜型, 18 例慢性日光损伤型 (chronically sun damaged, CSD) 和 38 例非 CSD 或来源不明], 给予 toripalimab (3 mg/kg, 每 2 周 1 次) 治疗, 直到出现 PD 或无法耐受的毒性。结果表明, 在 121 例可评估的患者中, 观察到 1 例 CR、24 例 PR 和 48 例 SD, ORR 为 20.7%, DCR 为 60.3%。与 CSD (35.3%) 和非 CSD (33.3%) 相比, 肢端型 (14.3%) 和黏膜型 (0) 的 ORR 较低, toripalimab 对 CSD 和非 CSD 型更有效。然而, 在肢端型和黏膜型黑色素瘤患者中, DCR 分别为 53.1% 和 42.1%。上述研究结果同样印证了 toripalimab 在晚期黑色素瘤患者中的良好疗效。鉴于 I/II 期的研究结果, toripalimab 获得 NMPA 批准上市, 用于既往接受标准治疗失败的局部进展或转移性黑色素瘤的治疗^[3]。

4.2 NPC

尽管 NPC 对放化疗敏感, 但其治疗失败率仍然较高, 主要原因是出现局部复发和远处转移^[13]。免疫治疗在晚期 NPC 患者中的治疗地位日臻凸显, 不同

的免疫抑制剂单药和联合治疗尽显风采^[14]。一项多中心、开放标签的II期临床研究(NCT02915432)^[15],旨在评价toripalimab在难治性/转移性NPC患者中的疗效和安全性,给予toripalimab(3 mg/kg,每2周1次)治疗,直到出现PD或无法耐受的毒性。结果表明,截止2019年1月7日,在135例可评估患者中,观察到3例达CR、31例达PR和40例达SD, ORR为25.2%, DCR为54.8%。在亚组分析中,PD-L1阳性患者和PD-L1阴性患者的ORR分别为29.8%和22.1%,差异无统计学意义。值得注意的是,在出现应答反应的患者中观察到血浆EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)DNA拷贝数平均下降到原数据的1/47,提示血浆EBV DNA拷贝数的改变可作为预测疗效的生物标志物。上述研究证明了toripalimab在晚期NPC患者中显示出良好的临床疗效,其III期临床试验正在开展中,值得期待。

4.3 UC

针对晚期UC患者的一线治疗方案为含顺铂的化疗^[16]。然而,在一线标准治疗后出现PD的患者可选择的治疗手段有限,免疫治疗为晚期UC患者预后带来了新的希望。在一项toripalimab治疗UC患者的多中心、开放标签的II期研究(NCT03113266)^[17]中,共纳入33例UC患者,予toripalimab(3 mg/kg,每2周1次)治疗,直到出现PD或无法耐受的毒性。结果发现,在27例可评估患者中,根据RECIST 1.1进行评价,无患者出现CR、8例患者出现PR、13例患者出现SD, ORR为29.6%, DCR为77.8%,该项研究表明,toripalimab在全身治疗失败后的转移性UC患者中显示出抗肿瘤作用。随后,该团队对上述研究进行了更新^[18],研究入组79例患者,接受toripalimab(3 mg/kg,每2周1次)治疗,直至出现PD或不可耐受的毒性。截至2019年1月20日,在65例可评估的患者中,2例出现CR、18例出现PR、13例出现SD, ORR为30.8%, DCR为50.8%。在亚组分析中,PD-L1表达阳性患者($n=16$ 例)较PD-L1表达阴性患者($n=40$ 例)具有更显著的ORR,分别为62.5%和15.0%。该项研究表明,toripalimab在UC患者的二线治疗中显示出良好的临床疗效且安全可控,前景广阔。

4.4 NSCLC

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)已经成为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性晚期NSCLC患者的一线标准治疗,然而在接受EGFR-TKI治疗后,几乎所有患者都会出现无法避免的耐药情况^[19]。因此,寻找后线治疗仍亟待解决。2019年9月在世界

肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)上周彩存教授团队^[20]口头汇报了一项toripalimab联合化疗用于EGFR-TKI治疗失败的EGFR突变阳性晚期NSCLC患者的II期临床研究,研究共入组了40例患者,接受toripalimab(240 mg或360 mg,每3周1次)联合卡铂和培美曲塞治疗4~6周期,后接受toripalimab联合培美曲塞维持治疗,直至出现PD或不能耐受的毒性。研究主要终点为ORR,次要终点为安全性、DCR、PFS及OS。结果表明,截止2019年7月25日,在40例可评估患者中,ORR为50%(95%CI为33.8%~66.2%), DCR为87.5%(95%CI为73.2%~95.8%), 20例患者出现PR、15例患者出现SD,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为7.0个月,中位PFS为7.0个月(95%CI为4.8~10.3个月)。在PD-L1亚组分析中,PD-L1表达阳性患者的ORR为60%,中位PFS达8.3个月;PD-L1表达阴性患者,ORR为38.9%,中位PFS达5.7个月。在基因突变类型亚组分析中,EGFR 21号外显子L858R突变患者ORR为58.9%,中位PFS为7.1个月;EGFR 19号外显子缺失患者ORR为43.5%,中位PFS为5.1个月。在肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)状态亚组分析中,TMB ≥ 4.6 Muts/Mb的患者ORR为50.0%,中位PFS为7.1个月;TMB < 4.6 Muts/Mb患者ORR为50.0%,中位PFS为5.6个月。虽然toripalimab在PD-L1表达阳性和高TMB患者中观察到更好的ORR和PFS,但差异均无统计学意义。该研究表明,toripalimab联合卡铂和培美曲塞二线治疗EGFR突变阳性晚期NSCLC患者具有良好的抗肿瘤疗效且安全可控,有望成为EGFR突变阳性晚期NSCLC患者的二线治疗新选择。

4.5 其他恶性肿瘤

除此之外,toripalimab在胃癌(gastric carcinoma, GC)^[21]、食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)^[22]、腺泡状软组织肉瘤(alveolar soft part sarcoma, ASPS)^[23]、三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)^[24]及神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)^[25]等多种实体瘤中均表现出良好的抗肿瘤疗效。一项toripalimab治疗中国难治性或转移性GC的Ib/II期临床研究(NCT02915432)^[21],纳入48例GC患者,接受toripalimab(3 mg/kg,每2周1次)治疗,直至出现PD或不能耐受的毒性。结果显示,在25例可评估的患者中,5例患者达PR、10例患者达SD, ORR为20%, DCR为60%。在亚组分析中,PD-L1表达阳性患者($n=5$ 例)的ORR和DCR分别为60%和80%。RUI等^[22]开展的一项toripalimab挽救性治疗晚期ESCC的开放性I b/II期临床研究

(NCT02915432), 纳入 56 例 ESCC 患者, 接受 toripalimab (3 mg/kg, 每 2 周 1 次) 治疗, 直至出现 PD 或不能耐受的毒性。结果显示, 在 34 例可评估的患者中, 8 例患者出现 PR、14 例患者出现 SD, ORR 为 23.5%, DCR 为 64.7%。在亚组分析中, 20% 的 PD-L1 阳性患者和 25% 的 PD-L1 阴性患者出现 PR。YANG 等^[23]开展的 toripalimab 治疗晚期 ASPS 患者的 I 期试验 (NCT02836834), 纳入 12 例 ASPS 患者, 接受 toripalimab (3 或 10 mg/kg, 每 2 周 1 次) 治疗, 直至出现 PD 或不能耐受的毒性。结果显示, 在 12 例可评估患者中, 1 例患者达 CR、2 例患者达 PR, 2 例患者肿瘤体积出现一定程度的缩小, 中位 PFS 为 12.4 个月。在亚组分析中, PD-L1 表达阳性患者 ($n=4$ 例) 中有 2 例出现 PR、1 例出现 SD、1 例出现 PD; 而在 CD8⁺T 细胞浸润最少的 2 例患者中, 有 1 例为 SD、1 例为 PD。LI 等^[24]开展的一项 toripalimab 治疗晚期 TNBC 患者的 I 期剂量递增研究 (NCT02838823), 纳入 20 例晚期 TNBC 患者, 被分至 3 个剂量组 (6 例 1 mg/kg, 8 例 3 mg/kg, 6 例 10 mg/kg)。在 20 例可评估的患者中, 没有患者获得 CR 或 PR, 而 7 例患者获得 SD, DCR 为 35%。在亚组分析中, PD-L1 表达阳性患者 DCR 为 40%。随后, 该团队^[26]对上述数据进行了更新, 在 20 例可评估的 TNBC 患者中, 6 例患者达到 SD, ORR 为 5%, DCR 为 35%, 中位 PFS 为 1.8 个月。在亚组分析中, PD-L1 表达阳性患者 ORR 和 DCR 分别为 11.1% 和 22.2%。

5 不良反应

据 I/II 期临床研究报道, toripalimab 治疗恶性肿瘤过程中, 最常见不良事件 (adverse events, AEs) 多为 1 级或 2 级, 包括腹泻、蛋白尿、手足综合征、疲劳、肝脏转氨酶升高、高血压、甲状腺功能减退或亢进、皮疹、发热、白细胞减少、贫血和中性粒细胞减少等^[11-12, 15, 27]; 发生 3 级及以上治疗相关 AEs 主要包括脂肪酶升高、贫血、低血钾和感染性肺炎等^[9, 28]。接受 toripalimab 治疗的患者可能发生免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs), 包括严重和致死病例。应根据个体患者的安全性和耐受性, 对治疗期间出现 irAE 的患者进行暂停给药或永久停药。

6 疗效预测标志物

积极探索预测疗效的生物标志物可使患者获益最大化。目前, 针对 toripalimab 疗效预测的生物标志物仍在探索中。TANG 等^[9]发现, toripalimab 的临床反应与肿瘤细胞 PD-L1 表达水平、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、肿瘤基线体积、

东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分、血清乳酸盐脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平、外周血中活化的 CD8⁺T 细胞百分比以及 TMB 相关。WANG 等^[29]研究发现 toripalimab 的疗效与 PD-L1 表达水平及 TMB 高低相关, 而在 ECOG 评分、肿瘤基线体积和血清 LDH 水平这些标志物中差异均无统计学意义。值得注意的是, 该研究还发现潜在的 EBV 感染也被认为是 toripalimab 治疗的一个积极的预后因素。

7 结 语

Toripalimab 作为国内自主研发的创新药, 在多种恶性肿瘤中显示出显著的疗效且安全性可控。但在其广泛应用于临床之前, 仍需进行不断探索和研究。首先, 仍需对 toripalimab 进行前瞻性大样本验证其疗效及安全性; 其次, 应积极寻找预测疗效的生物标志物, 从单一生物标志物到联合生物标志物的预测潜力探索, 筛选优势人群, 实现精准免疫治疗; 再者, 关于 toripalimab 治疗的耐药问题、超进展和假性进展情况仍有待阐明; 最后, 应积极探索 toripalimab 单药治疗和联合化疗、分子靶向治疗、放疗及其他免疫抑制剂等手段的疗效及安全性, 尤其是在联合治疗策略研究。相信随着不断开展的临床研究, toripalimab 能够获批用于更多瘤种的治疗, 造福于恶性肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] YAN Y F, ZHENG Y F, MING P P, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: current status and future directions[J]. Brief Funct Genomics, 2019, 18(2): 147-156. DOI: 10.1093/bfpg/ely029.
- [2] 白日兰, 崔久嵬. 肺癌免疫治疗: 新时代, 新思考[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(02): 137-145. DOI: 10.3872/j. issn. 1007-385X. 2019.02.001.
- [3] KEAM S J. Toripalimab: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(5): 573-578. DOI: 10.1007/s40265-019-01076-2.
- [4] HONGCHUAN L, LIJING G, JING Z, et al. Glycosylation-independent binding of monoclonal antibody toripalimab to FG loop of PD-1 for tumor immune checkpoint therapy[J]. MAbs, 2019, 11(4): 681-690. DOI: 10.1080/19420862.2019.1596513.
- [5] WU X, GU Z, CHEN Y, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2019, 17: 661-674. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.03.006.eCollection 2019.
- [6] SALMANINEJAD A, VALILOU S F, SHABGAH A G, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 16824-16837. DOI: 10.1002/jcp.28358.
- [7] Shanghai Junshi Biosciences Co. Ltd. Therapeutic areas: immunooncology: JS001 (toripalimab, anti-PD-1 mAb). <http://www.junshi->

- pharma.com/en/Treatment.html. Accessed 9 Jan 2019.
- [8] FU J, WANG F, DONG LH, et al. Preclinical evaluation of the efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of JS-001, a programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 710-8. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.161>.
 - [9] TANG B, YAN X, SHENG X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 7. DOI: 10.1186/s13045-018-0693-2.
 - [10] SWETTER S M, TSAO H, BICHAKJIAN C K, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1): 208-250. DOI:10.1016/j.jaad.2018.08.055.
 - [11] SHENG X, YAN X, CHI Z, et al. Axitinib in combination with Toripalimab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 12: JCO1900210. DOI: 10.1200/JCO.19.00210.
 - [12] CHI Z, TANG B, SHENG X, et al. A phase II study of JS001, a humanized PD-1 mAb, in patients with advanced melanoma in China [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl): 9539-9539. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9539.
 - [13] LEE H M, OKUDA K S, GONALEZ F E, Current perspectives on Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1164: 11-34. DOI: 10.1007/978-3-030-22254-3_2.
 - [14] LV J W, LI J Y, LUO L N, et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 159. DOI: 10.1186/s40425-019-0636-7.
 - [15] WANG F H, WEI X L, FENG J F, et al. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody (JS001) in patients with refractory/metastatic nasopharyngeal carcinoma: Interim results of an open-label phase II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 6017. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6017.
 - [16] LANANI A K A, SONPAVDE G P. Systemic treatments for metastatic urothelial carcinoma[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(2): 201-208. DOI: 10.1080/14656566.2018.1544242.
 - [17] SHENG X, CHI Z, CUI C, et al. Preliminary results from patients with metastatic urothelial carcinoma (UC) in a phase 2 study of JS001, an anti-PD-1 monoclonal antibody[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl): e16505. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16505.
 - [18] SHENG X, CHI Z, YAO X. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody toripalimab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Preliminary results of an open-label phase II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4554. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4554.
 - [19] ASAO T, TAKAHASHI F, TAKAHASHI K. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer[J]. *Respir Invest*, 2019, 57(1): 20-26. DOI: 10.1016/j.resinv.2018.09.001.
 - [20] ZHANG J, ZHOU C, ZHAO Y, et al. MA11.06 A Phase II Study of toripalimab, a PD-1 mAb, in combination with chemotherapy in EGFR⁺ advanced NSCLC patients failed to prior EGFR TKI therapies [J]. *J Thoracic Oncol*, 2019, 14(10): S292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.587>.
 - [21] XU R H, WANG F, XU N, et al. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody (JS001) as salvage treatment for advanced gastric adenocarcinoma: Preliminary results of an open-label, multi-cohort, phase Ib/II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 108-108. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.108.
 - [22] XU R H, WANG F, SHI J H, et al. Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody (JS001) as salvage treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: Preliminary results of an open-label, multi-cohort, phase Ib/II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl.116): 116-116. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.116.
 - [23] YANG S, YANG J, HAN X, et al. Effect of JS001, a monoclonal antibody targeting programmed death-1 (PD-1), on responses and disease control in patients with advanced or refractory alveolar softpart sarcoma: Results from a phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 11572-11572. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11572.
 - [24] BIAN L, ZHANG H, WANG T, et al. A phase I study of JS001, a humanized PD-1 mAb in patients with advanced triple negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): e15093. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15093.
 - [25] ZHANG P, LU M, LI J, et al. Efficacy and safety of PD-1 blockade with JS001 in patients with advanced neuroendocrine neoplasms: A non-randomized, open-label, phase Ib trial[J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(suppl_8): 435. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy293.002>.
 - [26] BIAN L, ZHANG H, WANG T, et al. JS001, an anti-PD-1 mAb for advanced triple negative breast cancer patients after multi-line systemic therapy in a phase I trial[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 435. DOI: 10.21037/atm.2019.09.08.
 - [27] CHI Z, TANG B, SHENG X, et al. A phase I study of JS001, a humanized IgG4 mAb against programmed death-1 (PD-1) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 3067. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3067.
 - [28] YANG S, YANG J, HAN Y, et al. A phase I trial of JS001, a monoclonal antibody targeting programmed death-1 (PD-1) in patients with advanced or recurrent malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): e14581. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14581.
 - [29] WANG F, WEI X L, WANG F H, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1479-1486. DOI: 10.1093/annonc/mdz197.

[收稿日期] 2020-02-10

[修回日期] 2020-06-24

[本文编辑] 韩丹