

免疫检查点抑制剂剂量/暴露-反应的相关性分析[△]刘 洋*,程梦飞,陈万一,唐甜甜,李丽仙[#](重庆大学附属肿瘤医院药学部,重庆 400030)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)01-0117-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.026



摘要 免疫治疗已成为肿瘤治疗的重要组成部分,其中免疫检查点抑制剂的应用更是为晚期恶性肿瘤患者带来了新的希望。然而,不同患者从免疫治疗中获益的程度有差异,且部分患者出现不同程度的免疫相关不良反应。该文旨在通过分析相关文献,对免疫检查点抑制剂的剂量/暴露-反应相关性进行综述。探讨免疫检查点抑制剂的剂量/暴露-反应关系与治疗效果的相关性,以揭示该现象的可能原因,以期为临床找到更适合患者的给药方式,为患者的个体化治疗提供依据。

关键词 免疫检查点抑制剂;免疫治疗;剂量/暴露-反应;免疫相关不良反应

Correlation Analysis of Immune Checkpoint Inhibitor Dose/Exposure-Response[△]

LIU Yang, CHENG Mengfei, CHEN Wanyi, TANG Tiantian, LI Lixian (Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT Immunotherapy has emerged as a pivotal component in tumor treatment, and the application of immune checkpoint inhibitor has brought new hope to patients with advanced cancer. However, there is significant variability in the degree to which each patient benefits from immunotherapy, and some individuals experience diverse levels of immune-related adverse events. This article reviews the correlation of immune checkpoint inhibitor dose/exposure-response by analyzing relevant literature. The correlation between the correlation of immune checkpoint inhibitor dose/exposure-response and the therapeutic effect of immune checkpoint inhibitor was explored to reveal the possible reasons for this phenomenon, with a view to finding a more suitable clinical dosing method for patients and providing a basis for individualized treatment.

KEYWORDS Immune checkpoint inhibitor; Immunotherapy; Dose/exposure-response; Immune-related adverse events

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已成为继放化疗和靶向治疗后的又一恶性肿瘤有效治疗方法,其通过患者自身的免疫系统,增强机体对肿瘤细胞的杀灭作用,已被用于黑色素瘤、肾细胞癌(RCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、尿路上皮癌(UC)等的治疗^[1]。尽管ICI在肿瘤治疗中取得了显著进展,但其疗效和不良反应在不同患者中存在显著差异。部分患者在ICI治疗期间或治疗后可能出现多个组织、器官的损伤和自身免疫性疾病,导致治疗中断甚至危及生命^[2]。因此,探索免疫相关不良反应(irAE)的发生机制,并研究ICI剂量/暴露-反应间的相关性,对于提前预测药物治疗效果和不良反应风险、为患者制定个体化治疗方案具有重要的科学意义。本文旨在通过分析相关文献,对ICI的剂量/暴露-反应相关性进行综述,以更好地预测药物的疗效和不良

反应风险,为患者提供更加精准的治疗方案。

1 ICI**1.1 ICI的作用机制**

在肿瘤治疗与预防方面,免疫系统发挥了至关重要的作用。在肿瘤的早期阶段,机体可以产生保护性的免疫反应,从而消除肿瘤细胞,但是随着肿瘤进展,肿瘤细胞表达能结合抑制性T淋巴细胞受体配体,演化出抑制免疫反应的手段来逃避免疫监视^[3-4]。ICI类药物能够重启T细胞活化和增殖,恢复T细胞对肿瘤细胞的杀伤功能,从而识别和杀灭肿瘤细胞^[5]。其中抗程序性死亡受体1(PD-1)、程序性死亡受体配体1(PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)的药物,在多种类型恶性肿瘤的治疗中取得了显著的效果,提高了患者的生存率^[6-7]。

1.2 irAE

由于免疫检查点的抑制,免疫稳态可能被打破,免疫治疗可能带来的免疫系统活性异常,将导致宿主器官功能障碍,引起irAE,可能影响恶性肿瘤患者的治疗和预后效果^[8]。与化疗引起的不良反应相比,irAE在临床上表现出累及多器官,发生时间不确定、甚至在停药后也可发生的特点^[9]。早期研究发现,在接受包含抗CTLA-4疗法的恶性肿瘤治疗中,

△基金项目:重庆市卫生健康委科卫联合面上项目(No. 2024MSXM037);吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(No. 320.6750.2024-18-44)

*药师,硕士研究生。研究方向:大分子药物的治疗药物监测方法学开发及个体化用药研究。E-mail:cookie880924@163.com

[#]通信作者:副主任药师,副研究员,博士,硕士生导师,博士后导师。研究方向:治疗药物监测方法学开发及个体化用药研究、新型磁性纳米载体体系/检测体系研究、基于色谱分离分析联合组学技术的肿瘤标志物研究。E-mail:lilixian@cqu.edu.cn

60%~85%的患者将发生 irAE,这些 irAE 大多是由于免疫系统重启耗竭的 T 效应细胞,导致除新抗原外的自身抗原产生,损伤集体正常的组织和器官^[10]。在包含抗 PD-1 抗体的治疗方案中,57%~85%的患者将发生 irAE,这些 irAE 是由于扰乱了免疫耐受和滤泡辅助性 T 细胞介导的异常 B 细胞的体液自身免疫^[11]。在抗 CTLA-4 联合抗 PD-1 的双免疫治疗中,irAE 的发生率高达 95%,并有 10%~27%的患者会因此中断治疗,从而导致免疫治疗失败。尽管 ICI 为患者带来了良好的治疗效果,但随之而来的不良反应仍不能被忽视^[12]。

不同种类的 ICI 可能导致不同类型的 irAE,如抗 CTLA-4 治疗常引起结肠炎和垂体炎,而抗 PD-1 治疗则更常见甲状腺功能紊乱和皮炎^[13]。因此,更好地了解 irAE 的发生并加以预防至关重要。由于众多药物在免疫球蛋白 G 抗体亚型、配体靶点和种类等方面存在差异,很难在整个免疫球蛋白类药物或肿瘤类型中概括其特异性不良反应。因此,寻找预测 irAE 的危险因素在免疫治疗中不可或缺^[14-15]。

1.3 ICI 剂量/暴露-反应相关性

在 ICI 的治疗中,剂量/暴露-反应关系对于预测药物在不同给药方案或不同暴露水平下患者的预后结果至关重要^[16]。不同种类的 ICI 在药动学(PK)特性上存在差异,这直接影响了其在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,因此,不同药物在不同肿瘤类型中的剂量/暴露-反应存在差异^[17]。这种差异可能与药物的作用机制、PK 特性以及患者的个体差异有关。

2 ICI 剂量/暴露-反应的研究现状

可通过浓度、药时曲线下面积(AUC)以及清除率(CL)等 PK 参数来预测药物的安全性和有效性^[11,18]。

2.1 血药浓度与治疗结果的相关性分析

ICI 患者体内稳态血药浓度(C_{ss})水平与治疗结果存在一定的相关性,可以通过 PK 调整患者给药方案,提高临床疗效和安全性。Wang 等^[19]进行了一项帕博利珠单抗的剂量调整研究,58 例 NSCLC 患者在接受连续 4 个周期的标准剂量 200 mg、每 3 周给药 1 次的治疗后,有 33 例疗效评价为疾病无进展的患者被纳入新的剂量间隔试验。上述 33 例入组患者的 C_{ss} 范围为 11.01~61.21 μg/mL,>15 μg/mL 为有效血药浓度,其中有 30 例患者的 C_{ss}>15 μg/mL,将延长给药间隔至 22~80 d;而另外 3 例患者的 C_{ss}<15 μg/mL,给药间隔需要缩短至 15~20 d。结果显示,剂量间隔调整组患者的中位无进展生存期(PFS)为 15.1 个月,客观缓解率(ORR)可达到 57.6%,远高于对照组的 7.7 个月和 48.2%,且 irAE 发生率降低。由此可见,人为干预后,患者的不良反应发生率有所降低,疗效也更好。

Feng 等^[20]进行了一项伊匹木单抗暴露-反应的疗效、安全性试验中,共纳入 498 例接受伊匹木单抗单药治疗的黑色素瘤患者,其中 48 例接受剂量为 0.3 mg/kg、每 3 周给药 1 次,98 例为 3 mg/kg、每 3 周给药 1 次,352 例为 10 mg/kg、每 3 周给药 1 次。通过逻辑回归模型描述伊匹木单抗稳态谷浓度(C_{minss})、完全缓解(CR)或部分缓解(PR)与 irAE 之间的关系。结果发现,伊匹木单抗的 C_{minss} 与 CR 或 PR 显著相关($P<0.001$)。0.3 mg/kg 组、3 mg/kg 组和 10 mg/kg 组患者在中位 C_{minss} 时达到 CR 或 PR 的概率分别为 0.6%、4.9%和 11.6%,

提示提高患者的 C_{minss} 可能提高患者的疾病缓解率。与 3 mg/kg 组和 10 mg/kg 组的中位 C_{minss} 相比,0.3 mg/kg 组患者的伊匹木单抗中位 C_{minss} 的总生存率分别为上述两组的 85%和 58%。而 0.3 mg/kg、3 mg/kg 和 10 mg/kg 剂量的中位 C_{minss} 下发生Ⅲ级或以上 irAE 的概率分别为 3%、13% 和 24%。该研究结果显示,随着 C_{minss} 的提高,患者发生 irAE 的情况也显著增加。

一项纳武利尤单抗的 I 期剂量递增研究中,共有 306 例晚期恶性肿瘤患者入组,接受剂量范围为 0.1~10 mg/kg、每 2 周给药 1 次的治疗方案,对药效学、安全性和疗效终点的剂量/暴露-反应关系进行定量分析,结果显示,不同剂量的黑色素瘤和 RCC 患者的 ORR 相似,但是在 NSCLC 患者中观察到 3 mg/kg 和 10 mg/kg 比 1 mg/kg 更高的 ORR,同时观察到每种肿瘤类型的剂量依赖性客观缓解趋势^[21]。另一项关于纳武利尤单抗的前瞻性研究中,入组了 84 例纳武利尤单抗二线治疗的 NSCLC 患者,剂量为 3 mg/kg、每 2 周给药 1 次,排除给药延迟,在治疗 2、4 和 10 周后检测纳武利尤单抗谷浓度,以谷浓度水平中位数进行分组,比较高、低谷浓度患者在总生存期(OS)和 PFS 上是否存在差异,结果显示,有 76 例患者的数据可评价,有效组患者的平均谷浓度高于进展组,而且 2 周后升高 47%,4 周后升高 53%,10 周后升高 73%($P<0.05$),提示较高的谷浓度与较长的 OS 相关^[10]。由此可见,患者体内 ICI 浓度水平与治疗结果存在一定的相关性,可以通过 PK 调整患者的给药方案,提高临床疗效和安全性。

2.2 AUC 与治疗结果的相关性分析

ICI 的稳态药时曲线下面积(AUC_{ss})与治疗结果之间也存在一定的相关性。一项关于曲美木单抗在间皮瘤患者的群体药动学研究中纳入了 376 例患者,采集 1 328 份血样,建立 PK 模型用于推导 AUC_{ss} 的基本模型,未发现具有临床意义的协变量,因此可用 AUC_{ss} 值来预测个体暴露水平,结果显示,在 AUC_{ss} 与 OS 的关系评价中,暴露量最高四分位数患者的中位生存期为 14.9 个月(95%CI=12.5~18.6),最高四分位数比最低的中位 AUC_{ss} 暴露水平高 2 倍,导致中位 OS 延长 3 倍^[22]。

有研究针对阿维鲁单抗,筛选了 153 例 UC 且随访时间超过 6 个月的患者纳入剂量/暴露-反应分析。根据实体瘤疗效评价标准 1.1,达到 CR 或 PR 的患者为对阿维鲁单抗有反应,所有其他受试者被定义为无反应者,统计每例患者的 PFS 和 OS。暴露指标为 AUC_{ss},研究了暴露指标对应答的影响,应用线性 Logistic link 回归和 Cox 比例风险模型对暴露、协变量和缓解者概率之间的关系进行了建模,评估 PFS 和 OS 与阿维鲁单抗暴露之间的相关性^[23]。

上述 2 项研究的结果可显示,较高的 AUC_{ss} 与较高的 ORR 或较长的 PFS 相关。

2.3 CL 与治疗结果的相关性分析

ICI 的 CL 与治疗结果之间有一定的相关性。一项关于曲美木单抗在转移性黑色素瘤患者中的群体药动学研究中,采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析 CL 与 OS 的关系,147 例快速 CL 组患者(≥中位 CL 值)的中位 OS 为 9.6 个月,而 146 例慢速 CL 组患者(<中位 CL 值)的中位 OS 为 15.8 个月($P<0.001$),提示慢 CL 患者可能获得更大的临床收益^[24]。

一项关于纳武利尤单抗的前瞻性观察队列研究中,入组 221 例接受纳武单抗单药治疗的转移性恶性肿瘤患者,分析了 1 715 份血浆样本,探索 CL 与最佳总体反应的相关性,并按肿瘤类型分层,结果显示,在 NSCLC 患者中,CL 较低的患者有着更好的临床治疗效果,且 OS 和 PFS 有所延长^[25]。

一项研究纳入了 1 453 例接受帕博利珠单抗治疗的患者,340 例为黑色素瘤患者,804 例为 NSCLC 患者,309 例为同时

接受多西他赛治疗的 NSCLC 患者,帕博利珠单抗的剂量为 200 mg、每 3 周给药 1 次,2 mg/kg、每 3 周给药 1 次,10 mg/kg、每 3 周给药 1 次,对黑色素瘤和 NSCLC 进行 CL 快慢与 OS 之间的多因素 Cox 风险回归,结果显示,CL 与上述 2 种恶性肿瘤类型都有很强的相关性,基线 CL 较慢的患者有 15 个月的 OS 优势^[26]。该研究结果提示,慢 CL 患者可能会有更佳临床效果。

部分 ICI 剂量/暴露-反应与治疗结果的相关性分析见表 1。

表 1 ICI 剂量/暴露-反应与治疗结果的相关性分析

E-R 关系	代表药物	恶性肿瘤类型	有效性	安全性	参考文献
谷浓度或稳态浓度	阿维鲁单抗	UC	与 OS/PFS/ORR 呈正相关	与不良反应呈正相关	[27]
	帕博利珠单抗	NSCLC	调整组 PFS 延长,ORR 提高	调整组 irAE 发生率降低	[19,28]
	伊匹木单抗	黑色素瘤	C_{minss} 与 CR 或 PR 呈显著正相关	irAE 随剂量增加而增加	[20]
	纳武利尤单抗	黑色素瘤	与 ORR 呈正相关	—	[10,21,29]
		RCC	与 ORR 呈正相关	—	
AUC		NSCLC	较高的谷浓度与较长的 OS 相关	无明显相关	
	曲美木单抗	间皮瘤	暴露水平提高 2 倍,中位 OS 延长 3 倍	—	[22]
	阿维鲁单抗	UC	较高的暴露与较高的缓解率或较长的 PFS 相关	—	[23]
	阿替利珠单抗	NSCLC	与 ORR 呈正相关	与不良反应呈正相关	[30]
	阿替利珠单抗	UC	无明显相关性	无明显相关性	[31]
CL	曲美木单抗	黑色素瘤	慢 CL 的患者显示出更长的 OS	—	[24]
	纳武利尤单抗	NSCLC	CL 较低患者的 OS 和 PFS 有所延长	—	[25]
	帕博利珠单抗	黑色素瘤	CL 较慢的患者有更长的 OS	—	[26]
		NSCLC	CL 较慢的患者有更长的 OS	无明显相关	

注:“—”表示无相关信息。

3 讨论

有研究指出,多种 ICI 在提高血药浓度的情况下可能提高疗效,伊匹木单抗在黑色素瘤患者中的 C_{minss} 与 CR 或 PR 显著相关^[20]。然而,另一些药物的表现并没有那么明显,甚至同一种药物在不同恶性肿瘤类型之间也呈现不同的趋势^[32]。纳武利尤单抗在黑色素瘤和 RCC 中,不同剂量的 ORR 相似,而在 NSCLC 中,高剂量组观察到更高的 ORR^[21]。如果一种药物的 PK 参数在不同个体之间差异较大,或者患者本身是特殊人群,可考虑用暴露量作为参考指标。ICI 作为近年来研发的药物,普遍价格较贵,而干预 ICI 的剂量调整可能会减轻患者的经济负担。纳武利尤单抗在低于目前的治疗剂量下显示出相同的治疗效果^[33]。也有证据指出,减少纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的剂量或者延长给药时间仍然可以达到目标浓度^[34]。所以,在调整剂量的时候应该平衡经济与收益,综合考虑患者的具体治疗方案。未来会有更大样本人群、更长研究周期的临床试验,将更好地揭示 ICI 剂量/暴露反应的相关性。

ICI 给药主要分为按固定剂量和按体重给药 2 种方案,既往多项研究结果都提示提高药物暴露量可能提高患者的 ORR,延长患者的 PFS 及 OS 等^[18-20]。因此,在拟定给药方案时应考虑患者的目标暴露范围,充分考虑 PK 特征对有效性的影响,为患者制定合理的给药方案。

在安全性方面,irAE 的发生可能受多个因素的影响,在部分药物中表现出其发生率随暴露量提高而升高的现象^[35]。发生 irAE 时,首先应评估患者在接受免疫治疗前的各项检查结果的基本情况,然后动态监测各项实验室检查结果,及时进行多学科会诊,对 irAE 做出正确的诊断和分级,以便评价患者是否应中断或者停止免疫治疗,以及何时重启免疫治疗^[36]。

综上所述,ICI 在肿瘤治疗中具有重要的地位和作用,但其

剂量/暴露-反应关系和 irAE 的存在也为临床应用带来了一定的挑战。一方面,免疫治疗显著提高了患者的疾病缓解率并延长了生存期;同时,也有部分患者出现较为严重的 irAE。本文通过对相关文献的综述和分析,揭示了 ICI 剂量/暴露-反应关系与治疗结果的相关性,并提出了相应的临床应用建议。使用剂量/暴露-反应模型指导临床合理用药、预测临床治疗结局逐渐被认可,关于 irAE 发生机制、对症治疗药物的开发以及准确预测患者预后结果所需指标等方面需要更多关注,以实现个体化精准医学。

参考文献

[1] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249.

[2] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38.

[3] RILEY R S, JUNE C H, LANGER R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(3): 175-196.

[4] 魏雨涵, 李英蕊, 李琴. 免疫检查点抑制剂联合治疗用于晚期肾细胞癌的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(7): 769-771.

[5] 张宁刚, 尚昆, 曹邦伟. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的不良反应及处理[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(4): 435-437.

[6] TANG Q, CHEN Y, LI X J, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. Front Immunol, 2022, 13: 964442.

[7] HOSSEINI A, GHARIBI T, MAROFI F, et al. CTLA-4: from mechanism to autoimmune therapy [J]. Int Immunopharmacol,

- 2020, 80: 106221.
- [8] WRIGHT J J, POWERS A C, JOHNSON D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 389-399.
- [9] MENG L F, HUANG J F, LUO P H, et al. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(4): 810-817.
- [10] BASAK E A, KOOLEN S L W, HURKMANS D P, et al. Correlation between nivolumab exposure and treatment outcomes in non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 12-20.
- [11] CHENG M F, ZHANG S, LIU J H, et al. Evaluating the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors by detecting the exposure-response: an inductive review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107703.
- [12] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 865-871.
- [13] WU Z J, CHEN Q, QU L, et al. Adverse events of immune checkpoint inhibitors therapy for urologic cancer patients in clinical trials: a collaborative systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2022, 81(4): 414-425.
- [14] TANG L S, WANG J L, LIN N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 800879.
- [15] YIN Q N, WU L Y, HAN L Z, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1167975.
- [16] DESNOYER A, BROUTIN S, DELAHOUSSE J, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128: 119-128.
- [17] JIANG M J, HU Y J, LIN G, et al. Dosing regimens of immune checkpoint inhibitors: attempts at lower dose, less frequency, shorter course[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 906251.
- [18] SANGRO B, YAU T, EL-KHOUEIRY A B, et al. Exposure-response analysis for nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040)[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(8): 1445-1457.
- [19] WANG N, ZHENG L, LI M C, et al. Clinical efficacy and safety of individualized pembrolizumab administration based on pharmacokinetic in advanced non-small cell lung cancer: a prospective exploratory clinical trial[J]. *Lung Cancer*, 2023, 178: 183-190.
- [20] FENG Y, ROY A, MASSON E, et al. Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3977-3986.
- [21] AGRAWAL S, FENG Y, ROY A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 72.
- [22] BAVEREL P, ROSKOS L, TATIPALLI M, et al. Exposure-response analysis of overall survival for tremelimumab in unresectable malignant mesothelioma: the confounding effect of disease status[J]. *Clin Transl Sci*, 2019, 12(5): 450-458.
- [23] YI M, ZHENG X L, NIU M K, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [24] WANG E J, KANG D, BAE K S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(10): 1108-1116.
- [25] HURKMANS D P, BASAK E A, VAN DIJK T, et al. A prospective cohort study on the pharmacokinetics of nivolumab in metastatic non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell cancer patients[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 192.
- [26] TURNER D C, KONDIC A G, ANDERSON K M, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5841-5849.
- [27] WILKINS J J, BROCKHAUS B, DAI H Q, et al. Time-varying clearance and impact of disease state on the pharmacokinetics of avelumab in merkel cell carcinoma and urothelial carcinoma[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(6): 415-427.
- [28] LALA M, LI T R, DE ALWIS D P, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131: 68-75.
- [29] FENG Y, WANG X N, BAJAJ G, et al. Nivolumab exposure-response analyses of efficacy and safety in previously treated squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5394-5405.
- [30] CENTANNI M, MOES D J A R, TROCÓNIZ I F, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(7): 835-857.
- [31] STROH M, WINTER H, MARCHAND M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(2): 305-312.
- [32] MELHEM M, HANZE E, LU S, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of anti-programmed cell death protein-1 monoclonal antibody dostarlimab in advanced solid tumours[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 4142-4154.
- [33] CHATELUT E, HENDRIKX J J M A, MARTIN J, et al. Unraveling the complexity of therapeutic drug monitoring for monoclonal antibody therapies to individualize dose in oncology[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(2): e00757.
- [34] PEER C J, HEISS B L, GOLDSTEIN D A, et al. Pharmacokinetic simulation analysis of less frequent nivolumab and pembrolizumab dosing: pharmacoeconomic rationale for dose deescalation[J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(4): 532-540.
- [35] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 139-148.
- [36] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387-405.

(收稿日期:2024-07-29 修回日期:2024-09-19)