



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.017
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(4):544-553.

· 文献综述 ·

免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用：当前和未来的策略

谢桂生¹, 吴远涛²

(1. 广西医科大学第三附属医院 胃肠外科, 广西南宁 530031; 2. 广西梧州市苍梧县人民医院 普通外科, 广西梧州 543100)

摘要

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 主要包括帕博利珠单抗、纳武单抗和伊匹木单抗, 已经改变了多种类型肿瘤的标准治疗方案。对于结直肠癌 (CRC), 肿瘤中微卫星不稳定 (MSI) 或错配修复 (MMR) 的状态是影响 ICIs 疗效的最关键因素。高水平 MSI (MSI-H) 或 MMR 缺陷 (dMMR) 的转移性 CRC (mCRC) 通常有浸润 T 细胞的肿瘤微环境, 与对 ICIs 的良好反应相关, 但 MSI-H/dMMR 的比例不足 5%。帕博利珠单抗和纳武单抗联合或不联合伊匹木单抗已被纳入 MSI-H/dMMR mCRC 的标准治疗方案。与此相反, 微卫星稳定 (MSS) 或错配修复稳定 (pMMR) 的 mCRC 的肿瘤微环境中 T 细胞浸润程度低被认为是 ICIs 的主要耐药机制。笔者回顾现有 ICIs 治疗 CRC 的临床数据和正在进行的部分临床试验, 讨论可能存在的不足。

关键词

结直肠肿瘤; 免疫检查点抑制剂; DNA 错配修复; 微卫星不稳定性; 临床试验; 综述
中图分类号: R735.3

Application of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: current and future strategies

XIE Guisheng¹, WU Yuantao²

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530031, China;
2. Department of General Surgery, Cangwu People's Hospital, Wuzhou, Guangxi 543100, China)

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) mainly include pembrolizumab, nivolumab and ipilimumab, which have changed the standard treatment for many types of cancer. In colorectal cancer (CRC), the status of microsatellite instability (MSI) or mismatch repair (MMR) is the most important factor affecting the efficacy of ICIs. Metastatic CRC (mCRC) with microsatellite instability-high (MSI-H) or MMR deficiency (dMMR) usually has a tumor microenvironment T-cell infiltration and is associated with a good response to ICIs, but the proportion of mSI-H/dMMR accounts for less than 5% of the mCRC. Paprizumab and navumab with or without combination of ipilimumab have been included in the standard treatment regimen for MSI-H/dMMR mCRC. In contrast, low T-cell infiltration in tumor

基金项目: 广西壮族自治区中医药管理局科技基金资助项目 (GZZC14-69)。

收稿日期: 2021-09-13; 修订日期: 2022-03-17。

作者简介: 谢桂生, 广西医科大学第三附属医院主任医师, 主要从事胃肠外科相关疾病方面的研究。

通信作者: 谢桂生, Email: xgs2009xgs@163.com

microenvironments of mCRCs with microsatellite stable (MSS) or mismatch repair stable (pMMR) is considered to be the main mechanism of ICIs resistance. Here, the authors review the existing clinical data and some ongoing clinical trials of ICIs for CRC treatment, and discuss the possible limitations.

Key words

Colorectal Neoplasms; Immune Checkpoint Inhibitors; DNA Mismatch Repair; Microsatellite Instability; Clinical Trial; Review

CLC number: R735.3

近年来,我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和病死率均呈上升趋势,且多数患者在确诊时病情已属于中晚期,错失了根治性治疗机会^[1]。另一方面,超过25%的早期CRC患者亦会逐步发展为晚期转移性CRC(metastasis colorectal cancer, mCRC)^[1]。mCRC患者的5年总生存率(overall survival, OS)仅约20%^[1-2]。因此,迫切需要更有效的治疗策略提高CRC患者,尤其是mCRC患者的总生存率。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在mCRC治疗中的应用日益广泛。2015年发表在新英格兰期刊的II期临床研究^[3](n=41,其中mCRC(n=32))结果证明,帕博利珠单抗在错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)的恶性实体瘤中(尤其是mCRC)特别有效。此后,另两项临床研究也显示纳武单抗单药^[4]或联合伊匹木单抗^[5]治疗高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或dMMR的mCRC疗效确切。因此,2017年5月美国食品和药物管理局(Food And Drug Administration, FDA)批准将帕博利珠单抗和纳武单抗单药或联合伊匹木单抗应用于治疗MSI-H/dMMR的mCRC^[6]。2020年版《中国结直肠癌诊疗规范》^[1]虽认为“MSI-H/dMMR患者可考虑行免疫检查点抑制剂治疗”,但同时也强调需“根据患者的病情及意愿”和“在MDT讨论下”开展。事实上,mCRC的MSI-H/dMMR比例极低(<5%),绝大多数(≥95%)mCRC属于微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)或错配修复稳定(mismatch repair proficient, pMMR),这些患者并不能从目前可用的免疫治疗方式中获益^[1]。有证据^[7]显示,低新抗原负担、JAK/STAT通路的改变、局部免疫抑制等被认为是ICIs治疗mCRC疗效较差的原因。此外,目前尚无生物标志物有效预测ICIs治疗MSS/pMMR的mCRC潜在反应和副作用。因此,有必要对前瞻性临床研究中ICIs治疗mCRC的最新进展进行综述,特别

是其疗效和潜在的免疫相关不良事件。

1 结直肠癌ICIs治疗的原理

错配修复(mismatch repair, MMR)是一种古老且保存良好的系统,用于检测、修复和纠正DNA复制过程中出现的碱基错配。MMR基因的功能缺失性突变最终导致微卫星长度的改变,被认为是微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的结果,当MSI>30%时,肿瘤被归类为MSI-H^[7-8]。MSI-H/dMMR可能作为BRAFV600E驱动突变的一部分,偶发或在遗传性非息肉病性CRC或林奇综合征的背景下发生^[9-10]。MSI-H/dMMR肿瘤是CRC独特的分子亚型,比MSS/pMMR肿瘤显示更高的肿瘤突变负荷与新抗原水平,其免疫原性亦更强^[11-12]。因此,《中国结直肠癌诊疗规范》(2020版)^[1]“推荐对所有CRC患者进行MMR蛋白表达或MSI检测,用于林奇综合征筛查、预后分层及指导免疫治疗”。

CRCs可根据其基因表达模式分为4个亚型(consensus molecular subtypes, CMSs)^[13]:CMS1约占13%,特点是高突变负荷、微卫星不稳定、免疫激活强,患者预后良好;CMS2约占37%,特点是EGFR表达增加、WNT和myc通路激活和高体细胞改变;CMS3属于代谢型,约占13%,表现为上皮和代谢失调以及KRAS突变;CMS4约占23%,代表了一组具有基质激活、TGF-β通路和上皮-间充质转化的CRCs,患者预后不良;其余14%的CRCs可能代表一种转化表型或瘤内异质性。CMS分型是目前最可靠的CRCs分类系统,具有明确的生物学解释,是临床分层和基于亚型的针对性干预的基础^[14]。

肿瘤细胞可通过抑制程序性细胞死亡1(programmed cell death 1, PD-1)、程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和

细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 的过表达逃逸免疫系统的攻击, 因此, PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 是理想的治疗靶标。CTLA-4 与抗原提呈细胞上表达的表面蛋白 CD80 和 CD86 相互作用, 抑制效应免疫细胞的活性^[15]。PD-1 与两种配体 PD-L1 和 PD-L2 相互作用, 通过抑制 T 细胞的炎症活性来促进自我耐受, PD-1 在预防自身免疫性疾病中发挥着突出的作用, 也阻碍了免疫系统杀死癌细胞^[16]。此外, 免疫调节药物诱导的免疫细胞激活使瘤周淋巴细胞通过抑制 PD-1/PD-L1 信号通路成功杀死 CRC 细胞^[17]。肿瘤微环境中 PD-L1 的上调与较高的 T 细胞浸润有关, 这也使得肿瘤对 ICI 治疗敏感。

2 治疗 mCRC 的 ICIs 种类

目前临床针对抑制 T 细胞激活的关键检查点分子包括 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4, 对应用于治疗 mCRC 的 ICIs 有帕博利珠单抗、纳武单抗和伊匹木单抗。

PD-1 和 PD-L1 都在抑制 T 细胞功能中发挥重要作用^[18]。PD-1 主要在 T 细胞上表达。帕博利珠单抗和纳武单抗通过与 PD-1 结合, 导致 T 细胞激活和增殖, 使其不能与其配体相互作用。基于多项 I/II 期临床试验的汇总结果, 帕博利珠单抗被批准用于二线治疗 MSI-H/dMMR 的转移性癌症, 影像学客观缓解率 (objective response rate, ORR) 可高达 53%, 其中完全缓解率高达 21%^[19]。近期发表的 Keynote-177 III 期临床研究^[20-21]进一步证实了帕博利珠单抗一线治疗 MSI-H/dMMR mCRC, 在生活质量、无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 和 ORR 方面均明显优于标准联合化疗。

CTLA-4 在 T 细胞和 T 调节细胞表面表达, 并作为 T 细胞激活的负调控因子。伊匹木单抗是一种抗 CTLA-4 抗体。CTLA-4 在 T 细胞活化阶段发挥抑制功能, 在维持免疫系统内稳态中起至关重要的作用。基于 Checkmate-142 试验的数据^[5], FDA 已批准低剂量 (1 mg/kg) 伊匹木单抗联合纳武单抗二线治疗 MSI-H/dMMR mCRC。这种联合疗法一线治疗 MSI-H/dMMR mCRC 的研究正在进行中^[22]。

近年国产免疫治疗药物层出不穷, 近期已有一些小样本研究和个案报道^[23-28]探索了卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗或特瑞普利单抗

联合系统化疗和靶向药物治疗 mCRC 的安全性和疗效, 相关结果有待大样本临床研究进一步证实。

3 ICIs 治疗 mCRC 的疗效

3.1 非 MSI-H/dMMR 人群

对未经选择的 CRC 患者进行 ICIs 治疗, 效果并不明显。例如, 一项探索不同剂量纳武单抗的 I 期临床研究^[29]提示, 19 例 mCRC 患者均未能从纳武单抗中显著获益。Keynote-028^[30]是一项 Ib 期临床研究, 分析了帕博利珠单抗一线治疗 23 例 PD-L1 阳性的晚期 CRC 患者, 其中 22 (96.0%) 例为 MSS。中位随访 5.3 个月后, ORR 仅 4.0%, 中位 PFS 仅 1.8 个月。一项全球多中心 III 期临床研究 (IMblaze370)^[31]探索了阿特朱单抗 (PD-L1 抑制剂) 单药或联合帕博西尼对比瑞戈非尼三线治疗 mCRC 的疗效, 结果发现 3 组患者在 OS、PFS 和 ORR 方面均无显著差异, 且基于年龄、人种、PD-L1 表达、RAS 基因突变等亚组分析均未提示组间的显著差异。度伐利尤单抗 (durvalumab, PD-L1 抑制剂) 联合曲美木单抗 (tremelimumab, CTLA-4 抑制剂) 对比最佳支持治疗晚期难治性 CRC 的 II 期临床研究提示, 联合治疗组有 OS 的获益趋势 ($P=0.07$); 亚组分析显示, MSS 的 CRC 患者 OS 显著获益 ($P=0.02$); MSS 且肿瘤突变负荷显著的患者 (占 MSS 患者的 21%) OS 获益最大 ($P=0.004$)^[32]。此外, 在 MSS/pMMR mCRC 患者接受 PD-1 单药治疗或双重 ICIs 治疗时, 亦未发现明显的临床或生存获益^[33]。对于未经选择的 CRC 患者, ICI 治疗的 ORR 低于 4%, 中位 PFS 则短于 2.2 个月。因此, 对于未能从 ICIs 治疗中获益的患者, 期待未来的研究探索新的协同治疗方案, 如 ICIs 联合靶向药物、化疗或放疗等。

3.2 MSI-H/dMMR 人群

仅 MSI-H/dMMR mCRC 患者 (比例 <5%) 可从 ICIs 治疗中明显获益^[34]。目前在研的治疗 MSI-H/dMMR mCRC 的 II 或 III 期临床研究较多。帕博利珠单抗是首个通过阻断 PD-1 治疗 MSI-H/dMMR CRCs 患者的 ICI。在 Keynote-016 II 期临床研究^[3]中, 帕博利珠单抗治疗 dMMR 肿瘤 ($n=10$) 的 ORR 为 40%, 而 pMMR mCRC ($n=18$) 的 ORR 为 0%。在随后扩大样本量和更新的数据中, dMMR 肿瘤 ($n=28$) 的 ORR 为 50%, 而 pMMR mCRC ($n=25$) 的

ORR 仍为 0%^[35]。在 Checkmate-142 II 期临床研究^[4]中, 纳武单抗单药治疗 MSI-H/dMMR 难治性 mCRC 的 ORR 为 31%, 1 年 PFS 为 50%; 而纳武单抗联合伊匹木单抗治疗类似 mCRCs 的 ORR 升高达 54.6%, 1 年 PFS 则高达 71%^[5]。Keynote-164 是一项全球多中心 II 期临床研究^[36], 分析帕博利珠单抗治疗 MSI-H/dMMR mCRC 患者的疗效和安全性, 所有患者入组前均接受了二线 ($n=63$) 或三线 ($n=61$) 治疗方案: 两组患者的 ORR 均为 33%, 中位 PFS 分别为 4.1 和 2.3 个月, 1 年 OS 分别为 76% 和 72%。韩国一项小样本 ($n=33$) 的 II 期临床研究^[37]探索了阿维鲁单抗 (avelumab, PD-L1 抑制剂) 二线治疗 MSI-H/dMMR ($n=30$) 或 POLE 突变 ($n=3$) 的 mCRC 患者, ORR 为 24.2%; 中位 PFS 仅 3.9 个月。该研究提示阿维鲁单抗或许是 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者二线治疗的一个选择, 但尚需大样本、多中心随机对照研究进一步证实。

Keynote-177 是首个专门招募 MSI-H/dMMR mCRC 的 III 期随机试验^[21]: 与标准联合化疗 ($n=154$) 相比, 一线帕博利珠单抗 ($n=153$) 治疗患者的中位 PFS 明显更长 (16.5 个月 *vs.* 8.2 个月, $P < 0.001$); 两组患者的 12 个月和 24 个月的 PFS 分别

为 55.3% *vs.* 37.3% 和 48.3% *vs.* 18.6%。该研究的数据促使 FDA 在 2020 年 6 月 29 日批准了帕博利珠单抗一线治疗 MSI-H/dMMR mCRC 患者。

近期国内一项 II 期随机对照临床研究^[26]比较了特瑞普利单抗联合塞来昔布 ($n=17$) 与特瑞普利单抗单药 ($n=17$) 作为 MSI-H/dMMR mCRC 患者新辅助治疗的安全性与疗效, 经中位 14.9 个月的随访, 所有患者经顺利接受 R₀ 手术治疗, 两组分别有 88% (15/17) 和 65% (11/17) 获得了病理完全缓解, 所有患者继续在术后接受 6 个月的辅助治疗。

对于 MSI-H/dMMR 的 mCRC 患者, ICI 治疗的 ORR 为 24.2%~54.6%, 中位 PFS 则长于 2.3 个月。一项纳入 86 例 MSI-H/dMMR 的 12 种实体瘤的研究^[19]数据显示, mCRC 和非 mCRC 患者有相似的 ORR (52% *vs.* 54%)。近期一项 Meta 分析^[38] ($n=939$, 包括 Keynote-158 研究^[39]) 发现, ICI 治疗 MSI-H 实体瘤 (包括 CRC) 的 ORR 为 41.5%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 62.8%, PFS 为 4.3 个月, 中位 OS 为 24 个月, 1 年 OS 为 75.6%。

ICI 单药治疗 CRC 的相关临床研究总结见表 1。

表 1 ICI 单药治疗 CRC 的临床研究
Table 1 Clinical studies of ICIs monotherapy in CRC

研究(设计)	药物	患者特征	样本量 (n)	中位随访 时间(月)	ORR (%)	中位 PFS(月)	其他结局指标	≥3 级药物 相关不良 事件(%)
MSS/pMMR 人群								
Keynote-028(Ib 期) ^[30]	帕博利珠单抗(PD-1)	MSS 比例 96%; 一线	23	5.3	4	1.8	DCR: 20%; 中位 OS: 5.3 个月	4
Imblaze370(III 期) ^[31]	阿特朱单抗(PD-L1)+ 帕博西尼	MSS 比例 93%; ≥三线	183	7.3	3	1.9	中位 OS: 8.9 个月	61
Imblaze370(III 期) ^[31]	阿特朱单抗(PD-L1)	MSS 比例 92%; ≥三线	90	7.3	2	1.9	中位 OS: 7.1 个月	31
CO.26(II 期) ^[32]	度伐鲁单抗+曲美木单 抗(PD-L1+CTLA-4)	MSS 比例 98%; ≥二线	119	15.2	0.8	1.8	DCR: 23%; 中位 OS: 6.6 个月	64
Keynote-016(II 期) ^[3]	帕博利珠单抗(PD-1)	pMMR; ≥三线	18	5	0	2.2	中位 OS: 5.0 个月	未报道
Le, 等(II 期) ^[35]	帕博利珠单抗(PD-1)	pMMR; ≥三线	25	8.7	0	2.4	DCR: 16%; 中位 OS: 6.0 个月	未报道

表1 ICI单药治疗CRC的临床研究(续)
Table 1 Clinical studies of ICIs monotherapy in CRC (continued)

研究(设计)	药物	患者特征	样本量 (n)	中位随访 时间(月)	ORR (%)	中位 PFS(月)	其他结局指标	≥3级药物 相关不良 事件(%)
MSI-H/dMMR人群								
Keynote-016(II期) ^[31]	帕博利珠单抗(PD-1)	dMMR; ≥三线	10	9	40.0	未达到	DCR:90%;中位OS: 未达到	未报道
Checkmate-142(II期) ^[4]	纳武单抗(PD-1)	MSI-H/dMMR; ≥二线	74	12.0	31.1	14.3	DCR:69%;1年PFS: 50%;1年OS:73%	20
Checkmate-142(II期) ^[5]	纳武单抗+伊匹木单抗 (PD-1+CTLA-4)	MSI-H/dMMR; ≥二线	119	13.4	54.6	未达到	1年PFS:71%;1年 OS:85%	32
Keynote-164(II期) ^[36]	帕博利珠单抗(PD-1)	MSI-H/dMMR; ≥二线	63	24.2	33	4.1	DCR:57%;中位OS: 未达到	13
Keynote-164(II期) ^[36]	帕博利珠单抗(PD-1)	MSI-H/dMMR; ≥三线	61	31.3	33	2.3	DCR:51%;中位OS: 31.4个月	16
Le,等(II期) ^[35]	帕博利珠单抗(PD-1)	dMMR; ≥三线	28	8.7	50	未达到	DCR:89%;中位OS: 未达到	未报道
Kim,等(II期) ^[37]	阿维鲁单抗(PD-L1)	MSI-H/dMMR或POLE 突变; ≥二线	33	16.3	24.2	3.9	中位OS:13.2个月	18.2
Keynote-177(III期) ^[21]	帕博利珠单抗(PD-1)	MSI-H/dMMR; 一线	153	32.4	43.8	16.5	DOR:未达到	22

4 ICI联合其他治疗方案治疗CRC的疗效

4.1 ICI联合血管生成抑制剂治疗CRC的疗效

来自日本的一项Ib期研究^[40]纳入了瑞戈非尼联合纳武单抗二/三线治疗的25例晚期CRC患者,其中9例患者的肿瘤获得局部缓解(ORR=36%),中位PFS为7.9个月,1年OS达到68%。另一项来自美国的Ib期研究^[41]纳入28例MSS的晚期CRC患者,同样接受瑞戈非尼联合纳武单抗治疗,经4.6个月的中位随访时间,ORR仅5.9%,中位PFS和OS分别为5.7个月和11个月。来自法国的II期临床研究^[42]分析了瑞戈非尼联合阿维鲁单抗二线及以上治疗48例MSS的晚期CRC患者,经中位7.2个月的随访,无患者出现肿瘤缓解(ORR=0%),中位PFS和OS分别为3.6个月和10.8个月。近期徐瑞华教授团队^[27]报道的一项Ib/II期研究纳入了瑞戈非尼联合特瑞普利单抗治疗的42例MSS/pMMR/MSI-L mCRC,纳入患者既往接受了中位2.4线的治疗方案,ORR为15.2%,DCR为36.4%,中位PFS和OS分别为2.1个月和15.5个月。另外,合并肝外转移患者的ORR(8.7%)低于未合并肝外转移患者(30.0%)。

来自美国2019年报道的一项II期随机对照研究^[43]比较了卡培他滨+贝伐单抗+阿特朱单抗(n=

82)对比卡培他滨+贝伐单抗+安慰剂(n=46)二线及以上治疗晚期mCRC患者,其中pMMR/MSS比例分别为86.7%和85.7%,结果提示:两组患者中位PFS分别为4.4个月和3.3个月(风险比0.725,95%CI:0.49-1.07),ORR分别为8.54%和4.35%(P=0.50),1年OS分别为52.0%和43.0%(风险比0.94,95%CI:0.56-1.56)。该项研究达到了预设的PFS终点,是首个通过PD-L1和VEGF轴联合治疗且结果阳性的临床研究。

因此,瑞戈非尼或贝伐单抗联合ICI治疗晚期CRC有一定的疗效,但总体ORR率低,尚需更多大样本临床研究进一步证实。

4.2 ICI联合系统化疗或放疗治疗CRC的疗效

有研究^[44]表明,系统化疗和放疗可导致肿瘤细胞免疫原性细胞死亡,并被树突状细胞识别,进而激活CD8⁺T细胞。基础研究数据^[45]显示,5-氟尿嘧啶治疗通过消除骨髓源性抑制细胞增强TILs和抗肿瘤免疫反应。MEDETREME是一项Ib/II期单臂临床研究^[46],分析了mFOLFOX6联合度伐利尤单抗(PD-L1抑制剂)和曲美木单抗(CTLA-4抑制剂)一线治疗55例MSS的晚期CRC患者,≥3级药物相关不良事件包括乏力(18.8%)、腹泻(12.5%)、嗜中性粒细胞减少(50.0%)和高血压(25.0%),考虑主要与化疗相关;免疫相关的≥3级

不良事件包括细胞溶解、甲状腺功能减低和下垂体炎各1例;纳入影像学评估的16例患者,ORR为62.5%(10/16)。更多的临床研究正在进行中,如一项III期随机对照研究^[47]计划纳入347例dMMR的mCRC患者,按1:1:1随机接受mFOLFOX6联合贝伐单抗、阿特朱单抗单药、或者mFOLFOX6联合贝伐单抗+阿特朱单抗治疗;AtezoTRIBE是一项II期随机对照研究^[48],mCRC患者按1:2接受

FOLFOXIRI联合贝伐单抗、或FOLFOXIRI联合贝伐单抗+阿特朱单抗治疗。虽然放疗可通过DNA损伤来增强肿瘤内T细胞受体的多样性^[49],但目前临床上尚缺乏放疗联合ICIs治疗CRC的前瞻性临床研究数据。

ICIs联合其他治疗方案治疗CRC的相关临床研究总结见表2。

表2 ICIs联合其他治疗方案治疗CRC的临床研究

Table 2 Clinical studies of ICIs combined with other therapeutic regimens in treatment of CRC

研究(设计)	药物	患者特征	样本量 (n)	中位随访时间 (月)	ORR (%)	中位PFS (月)	其他结局指标	≥3级药物相关不良事件(%)
REGONIVO,(Ib期) ^[40]	纳武单抗+瑞戈非尼	晚期CRC;≥2线	25	未报道	36	7.9	中位OS:未达到; 1年OS:68.0%	40
Kim,等 ^[41] (Ib期)	纳武单抗+瑞戈非尼	MSS比例100%;≥2线	28	4.6	5.9	5.7	DCR:71%;中位OS: 11个月	17.9
REGOMUNE(II期) ^[42]	阿维鲁单抗(PD-L1)+瑞戈非尼	MSS比例100%;≥2线	48	7.2	0	3.6	DCR:54%;中位OS: 10.8个月	>30
BACCI(II期) ^[43]	阿特朱单抗+卡培他滨+贝伐单抗	pMMR/MSS比例5.7%; ≥2线	82	12.4	8.5	4.4	DCR:88%;中位OS: 10.5个月;1年OS:52%	未报道
MEDETRERE(IIb/II期) ^[46]	mFOLFOX6+度伐利尤单抗(PD-L1)和曲美木单抗(CTLA-4)	MSS比例100%;1线	55	未报道	62.5	未达到	DCR:87.5%	>50
Wang,等(IIb/II期) ^[27]	特瑞普利单抗+瑞戈非尼	MSS/pMMR/MSI-L比例100%;≥2线	42	未报道	15.2	2.1	中位OS:15.5个月; DCR 36.4%	38.5

5 预测ICIs疗效的生物标志物

目前已有越来越多的证据表明,患者的MSI-H/dMMR状态是CRC中ICIs治疗中一个可靠的预测疗效的生物标志物^[50]。然而,并非所有MSI-H/dMMR CRC患者均可从ICIs治疗中获益,根据目前公开报道的7个临床研究^[3-5, 21, 35-37],中位ORR仅36.5%(24.2%~54.6%)。此外,约95%的mCRC患者为MSS/pMMR,有必要为ICIs治疗确定更精确和可靠的预测性生物标志物。

肿瘤突变负荷是一个新兴的预测ICIs疗效的生物标志物,定义为肿瘤基因组每个编码区域的突变总数^[51]。Keynote-158研究^[52]纳入接受帕博利珠单抗治疗的非CRC实体瘤患者,根据肿瘤突变负荷分为高突变状态组(每个巨碱基≥10个突变)和非高突变状态组(每个巨碱基<10个突变)。中位

随访时间37.1个月,两组患者的ORR分别为29%(30/102)和6%(43/688),但两组患者的PFS和OS均无显著差异。2019年报道的一项小样本研究^[53]分析了22例接受ICIs治疗的MSI-H mCRC患者的预后,单因素和多因素分析均发现,高肿瘤突变负荷是ORR和PFS的独立风险因素。欧洲肿瘤医学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)在2019年发布的一项共识^[54]中推荐对实体瘤患者进行肿瘤突变负荷检测。

DNA聚合酶ε(polymerase epsilon, POLE)在维持DNA复制保真度和防止突变方面至关重要。在1%到3%的CRCs中,POLE体细胞突变与dMMR相互排斥^[55]。一项回顾性研究^[55]显示:POLE突变CRCs的体细胞突变显著、CD8⁺TILs增加、免疫检查点分子高表达;与pMMR相比,多因素分析提示POLE突变和dMMR均可显著降低CRCs患者术后复

发风险。近些年还有其他的预测指标被报道，例如，免疫评分已被用于对早期 CRC 患者的预后结果进行分层^[56]，T 细胞炎症基因表达谱和肿瘤突变负荷被确定为独立预测 ICI 反应^[57]。

6 ICI 相关的不良事件

ICI 相关的不良事件可累及身体各个器官和系统，如皮肤、消化道、肺脏、心血管系统、内分泌系统和神经系统等，但大多数是轻微的（≤2 级），导致停止治疗或退出研究的比例多 <10%。3 级或 4 级药物相关不良事件发生率约 20%^[58]，鲜见药物相关的死亡报道。联合治疗引起的 3 级或 4 级药物相关不良事件发生率最高可超过 60%：Imblaze370 研究^[31]中，阿特朱单抗联合帕博西尼的不良事件发生率为 61%；CO.26 研究^[32]中，度伐鲁单抗联合曲美木单抗的不良事件发生率为 64%。常见的 3 级或 4 级药物相关不良事件包括乏力、恶心/呕吐、贫血、淋巴细胞减少症、低钠血症、结肠炎、腹泻、胃溃疡、关节炎、胆红素升高等，多数可自行改善、停药后或治疗后恢复正常。单药治疗方面，一项荟萃分析^[59]报告称，与帕博利珠单抗和纳武单抗相比，伊匹木单抗的使用与更严重的不良事件发生率相关。美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）指南^[60]认为：多学科通力合作、早期识别和适当管理是降低免疫相关不良事件发生率及提高转归的必要措施。

7 总结

近年来，基于 ICI 的免疫治疗为各种癌症的抗肿瘤治疗带来了革命性的变化。然而，对于 CRC 患者，这种方法目前仅适合于极少数 MSI-H/dMMR mCRC 患者。一些临床试验正在评估 PD-1/PD-L1 抑制剂与其他 ICI、化疗、放疗、血管生成药物和分子靶向药物联合治疗的疗效。深入了解肿瘤微环境中免疫系统功能的复杂性和多样性，将增加开发预测性生物标志物和新的治疗策略的可能性，以增强 CRC 患者的抗肿瘤免疫。再者，不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂有不同的分子机构域（如 Fc 段的不同），可能与药物不良反应发生率、严重程度和/或药物疗效的不同有关，进而影响 PD-1/

PD-L1 抑制剂适应证的获批。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.01.
- [2] Hospital Authority of National Health Commission of the People's Republic of China, Chinese Society of Oncology, Chinese Medical Association. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition) [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2020, 40(6): 601-625. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.01.
- [2] 冯道夫, 章志翔. 程序性细胞死亡蛋白配体 1 在结直肠癌免疫治疗中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(4):473-479. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011.
- [2] Feng DF, Zhang ZX. Research progress of programmed death ligand 1 in immunotherapy of colorectal carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(4):473-479. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011.
- [3] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
- [4] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [5] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
- [6] Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site-when a biomarker defines the indication[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15):1409-1412. doi: 10.1056/NEJMp1709968.
- [7] Manz SM, Losa 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. doi: 10.1177/17562848211002018.
- [8] Wu XY, Snir O, Rottmann D, et al. Minimal microsatellite shift in microsatellite instability high endometrial cancer: a significant pitfall in diagnostic interpretation[J]. Mod Pathol, 2019, 32(5):650-

658. doi: [10.1038/s41379-018-0179-3](https://doi.org/10.1038/s41379-018-0179-3).
- [9] Cohen R, Pellat A, Boussion H, et al. Immunotherapy and metastatic colorectal cancers with microsatellite instability or mismatch repair deficiency[J]. *Bull. Du Cancer*, 2019, 106(2):137-142. doi: [10.1016/j.bulcan.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.09.004).
- [10] Reuschenbach M, Kloor M, Morak M, et al. Serum antibodies against frameshift peptides in microsatellite unstable colorectal cancer patients with Lynch syndrome[J]. *Fam Cancer*, 2010, 9(2): 173-179. doi:[10.1007/s10689-009-9307-z](https://doi.org/10.1007/s10689-009-9307-z).
- [11] Michael-Robinson JM, Biemer-Hüttmann A, Purdie DM, et al. Tumour infiltrating lymphocytes and apoptosis are independent features in colorectal cancer stratified according to microsatellite instability status[J]. *Gut*, 2001, 48(3): 360-366. doi: [10.1136/gut.48.3.360](https://doi.org/10.1136/gut.48.3.360).
- [12] Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6):1174-1179. doi: [10.1200/JCO.2003.04.060](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.060).
- [13] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1350-1356. doi: [10.1038/nm.3967](https://doi.org/10.1038/nm.3967).
- [14] Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 79-92. doi: [10.1038/nrc.2016.126](https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126).
- [15] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 205-214. doi: [10.1016/j.cell.2015.03.030](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030).
- [16] Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12):e731-741. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30607-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30607-1).
- [17] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. *Science*, 2006, 313(5795): 1960-1964. doi: [10.1126/science.1129139](https://doi.org/10.1126/science.1129139).
- [18] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. doi: [10.1038/nrc3239](https://doi.org/10.1038/nrc3239).
- [19] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349):409-413. doi: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733).
- [20] Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):665-677. doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00064-4).
- [21] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-Instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218. doi: [10.1056/NEJMoa2017699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699).
- [22] Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: clinical update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4_suppl):11. doi: [10.1200/jco.2020.38.4_suppl.11](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.4_suppl.11).
- [23] Jiang FE, Zhang HJ, Yu CY, et al. Efficacy and safety of regorafenib or fruquintinib plus camrelizumab in patients with microsatellite stable and/or proficient mismatch repair metastatic colorectal cancer: an observational pilot study[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(4):861-866. doi: [10.4149/neo_2021_201228N1415](https://doi.org/10.4149/neo_2021_201228N1415).
- [24] Zhou H, Wang YH, Lin YF, et al. Preliminary efficacy and safety of camrelizumab in combination with XELOX plus bevacizumab or regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:774445. doi: [10.3389/fonc.2021.774445](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.774445).
- [25] Cheng Y, Fang XF, Hu HG, et al. Successful treatment of metastatic colorectal cancer with synchronous BRAF V600E mutation and dMMR with BGB-A317[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(4):229-234. doi: [10.2217/imt-2019-0148](https://doi.org/10.2217/imt-2019-0148).
- [26] Hu HB, Kang L, Zhang JW, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1):38-48. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00348-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00348-4).
- [27] 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. doi: [10.1016/j.xcrm.2021.100383](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100383).
- [28] Zhang Y, Zhang F, Zhao LD, et al. Long-term survival of a patient with microsatellite-stable refractory colorectal cancer with regorafenib and PD-1 inhibitor sintilimab: a case report and review of literature[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1):399. doi: [10.1186/s12876-021-01950-y](https://doi.org/10.1186/s12876-021-01950-y).
- [29] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454. doi: [10.1056/NEJMoa1200690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690).
- [30] O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189848. doi: [10.1371/journal.pone.0189848](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189848).
- [31] 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. doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30027-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30027-0).
- [32] Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian cancer trials group CO.26 study[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 831–838. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.0910](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0910).
- [33] Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: a review of current and novel therapeutic approaches[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(11): 1131–1141. doi: [10.1093/jnci/djz093](https://doi.org/10.1093/jnci/djz093).
- [34] Hirano H, Takashima A, Hamaguchi T, et al. Current status and perspectives of immune checkpoint inhibitors for colorectal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(1): 10–19. doi: [10.1093/jcco/hyaa200](https://doi.org/10.1093/jcco/hyaa200).
- [35] Le D, Uram J, Wang H, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 103. doi: [10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.103](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.103).
- [36] Le DT, Kim TW, van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 11–19. doi: [10.1200/JCO.19.02107](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107).
- [37] Kim JH, Kim SY, Baek JY, et al. A phase II study of avelumab monotherapy in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high or POLE-mutated metastatic or unresectable colorectal cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(4): 1135–1144. doi: [10.4143/crt.2020.218](https://doi.org/10.4143/crt.2020.218).
- [38] Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, et al. Outcomes following immune checkpoint inhibitor treatment of patients with microsatellite instability-high cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1068–1071. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.1046](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1046).
- [39] Marabelle A, le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1–10. doi: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105).
- [40] 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 Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053–2061. doi: [10.1200/JCO.19.03296](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296).
- [41] Kim R, Imanirad I, Carballido E, et al. O-20 Phase I/IB study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: 239. doi: [10.1016/j.annonc.2020.04.073](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.073).
- [42] Cousin S, Bellera CA, Guégan JP, et al. 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(15_suppl): 4019. doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4019](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4019).
- [43] Mettu NB, Twohy E, Ou FS, et al. 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. doi: [10.1093/annonc/mdz246.011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz246.011).
- [44] Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 860–875. doi: [10.1038/nrc3380](https://doi.org/10.1038/nrc3380).
- [45] Vincent J, Mignot G, Chalmin F, et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3052–3061. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-3690](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3690).
- [46] Ghiringhelli F, Chibaudel B, Taieb J, et al. Durvalumab and tremelimumab in combination with FOLFOX in patients with RAS-mutated, microsatellite-stable, previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): results of the first intermediate analysis of the phase Ib/II MEDETREME trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 3006. doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3006](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3006).
- [47] Lee JJ, Yothers G, Jacobs SA, et al. Colorectal Cancer Metastatic dMMR Immuno-Therapy (COMMIT) study (NRG-GI004/SWOG-S1610): a randomized phase III study of mFOLFOX6/bevacizumab combination chemotherapy with or without atezolizumab or atezolizumab monotherapy in the first-line treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): TPS728. doi: [10.1200/jco.2019.37.4_suppl.tps728](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.4_suppl.tps728).
- [48] Antoniotti C, Borelli B, Rossini D, et al. AtezoTRIBE: a randomised phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab alone or in combination with atezolizumab as initial therapy for patients with unresectable metastatic colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 683. doi: [10.1186/s12885-020-07169-6](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07169-6).
- [49] Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373–377. doi: [10.1038/nature14292](https://doi.org/10.1038/nature14292).
- [50] Zhou C, Cheng XJ, Tu SP. Current status and future perspective of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*,

- 2021, 521:119–129. doi: [10.1016/j.canlet.2021.07.023](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.07.023).
- [51] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2500–2501. doi: [10.1056/NEJMc1713444](https://doi.org/10.1056/NEJMc1713444).
- [52] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353–1365. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
- [53] Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7):1096–1103. doi: [10.1093/annonc/mdz134](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz134).
- [54] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1232–1243. doi: [10.1093/annonc/mdz116](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116).
- [55] Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3):207–216. doi: [10.1016/S2468-1253\(16\)30014-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30014-0).
- [56] Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study[J]. Lancet, 2018, 391(10135):2128–2139. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X).
- [57] Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy[J]. Science, 2018, 362(6411):eaar3593. doi: [10.1126/science.aar3593](https://doi.org/10.1126/science.aar3593).
- [58] Berti A, Bortolotti R, Dipasquale M, et al. Meta-analysis of immune-related adverse events in phase 3 clinical trials assessing immune checkpoint inhibitors for lung cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 162:103351. doi: [10.1016/j.critrevonc.2021.103351](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103351).
- [59] Xu C, Chen YP, du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ, 2018, 363:k4226. doi: [10.1136/bmj.k4226](https://doi.org/10.1136/bmj.k4226).
- [60] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714–1768. doi: [10.1200/JCO.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 谢桂生, 吴远涛. 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用: 当前和未来的策略[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(4):544–553. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.017](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.017)

Cite this article as: Xie GS, Wu YT. Application of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: current and future strategies[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(4): 544–553. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.017](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.017)



微信扫一扫
关注该服务号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(服务号: ZGPTWKZZFWH),我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时,您也可在微信上留言,向我们咨询相关问题,并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举,希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码,关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部