

# 基于多中心真实世界数据的结直肠癌联合免疫治疗的新辅助治疗安全性及其疗效

刘新志<sup>1</sup> 熊振<sup>2</sup> 肖斌毅<sup>3</sup> 于冠宇<sup>4</sup> 李英杰<sup>1</sup> 姚云峰<sup>1</sup> 陶凯雄<sup>2</sup> 丁培荣<sup>3</sup> 张卫<sup>4</sup>  
武爱文<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 胃肠肿瘤中心三病区,北京 100142; <sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属协和和医院胃肠外科,武汉 430022; <sup>3</sup>中山大学肿瘤防治中心结直肠外科,广州 510060; <sup>4</sup>海军军医大学附属长海医院肛肠外科,上海 200433

通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com;陶凯雄,Email:kaixiongtao@hust.edu.cn;丁培荣,Email:dingpr@sysucc.org.cn;张卫,Email:weizhang2000cn@163.com

**【摘要】目的** 通过总结分析国内多中心、真实世界的大样本数据,为联合免疫治疗的新辅助治疗对结直肠癌患者的临床应用提供借鉴和依据。**方法** 本研究为回顾性、多中心、病例系列研究。回顾性收集 2017 年 1 月至 2021 年 10 月期间,北京大学肿瘤医院(55 例)、华中科技大学同济医学院附属协和医院(19 例)、中山大学肿瘤防治中心(13 例)和海军军医大学附属长海医院(7 例)共计 94 例患者联合新辅助免疫治疗的结直肠癌患者资料,其中男性 48 例,女性 46 例;中位年龄 58 岁。直肠癌 81 例,结肠癌 13 例(2 例为结肠双原发癌);肿瘤 TNM 分期:Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 82 例;肿瘤高分化 46 例,中分化 37 例,低分化 11 例。26 例(27.7%)为错配修复缺陷(dMMR)和微卫星高度不稳定(MSI-H),行单纯免疫治疗,主要为程序性死亡蛋白-1(PD-1);68 例(72.3%)为错配修复正常(pMMR)和微卫星稳定(MSS),行免疫联合新辅助治疗,主要为 CapeOx(卡培他滨+奥沙利铂)联合 PD-1+长程或短程放疗,或 PD-1 联合细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)。按美国国立癌症研究所通用毒性标准 3.0 版分析评价新辅助联合免疫治疗期间的不良反应;了解手术情况并按照 Clavien-Dindo 分级标准评价手术并发症;联合新辅助免疫治疗的疗效评估包括以下指标:主要病理学缓解(MPR),定义为新辅助治疗诱导的肿瘤消退在病理上残留肿瘤≤10%;病理完全缓解(pCR)定义为新辅助治疗诱导的肿瘤消退患者在病理上未见残留肿瘤;肿瘤评估为疾病控制率(DCR),即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)患者在全组中所占的比例;客观缓解率(ORR),为 CR+PR。**结果** 全组 94 例患者接受新辅助联合免疫治疗的中位周期数为 4(1~10)个,免疫相关不良反应发生率为 37.2%(35/94),包括皮肤相关不良反应 35 例(37.2%)、甲状腺功能异常 21 例(22.3%)和免疫性肠炎 8 例(8.5%),其中Ⅲ级不良反应占 1.1%。末次新辅助联合免疫治疗至手术的中位时间为 30(21~55) d,直肠癌根治术 81 例,结肠癌根治术 11 例,结肠癌联合其他脏器切除 2 例;全部患者原发灶切除均达到 R<sub>0</sub>。手术相关并发症发生率为 22.3%(21/94),主要为吻合口漏(4 例)、盆腔感染(4 例)、腹腔积液(3 例)、吻合口狭窄(3 例)和腹盆腔出血(2 例);Ⅰ~Ⅱ级并发症 13 例(13.8%),Ⅲ级并发症 8 例(8.5%),无Ⅳ级及以上并发症。全组患者中位随访 32(1~46)个月,DCR 为 98.9%(93/94),ORR 为 88.3%(83/94),pCR 率 41.5%(39/94),MPR 率 60.6%(57/94)。行单纯免疫治疗的 26 例 dMMR 和 MSI-H 患者 pCR 率为 57.7%(15/26),MPR 率为 65.4%(17/26)。行联合免疫治疗的 68 例 pMMR 和

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220228-00070

收稿日期 2022-02-28 本文编辑 卜建红

引用本文:刘新志,熊振,肖斌毅,等.基于多中心真实世界数据的结直肠癌联合免疫治疗的新辅助治疗安全性及其疗效[J].中华胃肠外科杂志,2022,25(3):219-227. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20220228-00070.



MSS 患者 pCR 率为 35.3%(24/68), MPR 率为 58.8%(40/68)。结论 对于初始可切除的结直肠癌患者,新辅助联合免疫治疗具有很好的肿瘤控制率和病理缓解率;围手术期不良反应及手术并发症发生率可以接受。

【关键词】 结直肠癌; 新辅助治疗; 免疫治疗; 并发症; 病理缓解; 免疫检查点抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金(82173156);北京市医管中心临床医学发展专项“扬帆”计划重点培育项目(ZYLX202116)

### Multicenter real-world study on safety and efficacy of neoadjuvant therapy in combination with immunotherapy for colorectal cancer

Liu Xinzhi<sup>1</sup>, Xiong Zhen<sup>2</sup>, Xiao Yibin<sup>3</sup>, Yu Guangyu<sup>4</sup>, Li Yingjie<sup>1</sup>, Yao Yunfeng<sup>1</sup>, Tao Kaixiong<sup>2</sup>, Ding Peirong<sup>3</sup>, Zhang Wei<sup>4</sup>, Wu Aiwen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; <sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; <sup>3</sup>Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; <sup>4</sup>Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding authors: Wu Aiwen, Email:wuaw@sina.com; Tao Kaixiong, Email:kaixiongtao@hust.edu.cn; Ding Peirong, Email:dingpr@systucc.org.cn; Zhang Wei, Email:weizhang2000cn@163.com

**【Abstract】 Objective** To provide reference and evidence for clinical application of neoadjuvant immunotherapy in patients with colorectal cancer through multicenter large-scale analysis based on real-world data in China. **Methods** This was a retrospective multicenter case series study. From January 2017 to October 2021, data of 94 patients with colorectal cancer who received neoadjuvant immunotherapy in Peking University Cancer Hospital (55 cases), Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology (19 cases), Sun Yat-sen University Cancer Center (13 cases) and Changhai Hospital of Navy Medical University (7 cases) were retrospectively collected, including 48 males and 46 females. The median age was 58 years. Eighty-one cases were rectal cancer and 13 cases were colon cancer (2 cases of double primary colon cancer). Twelve cases were TNM staging II and 82 cases were stage III. Forty-six cases were well differentiated, 37 cases were moderately differentiated and 11 cases were poorly differentiated. Twenty-six patients (27.7%) with mismatch repair defects (dMMR) and microsatellite instability (MSI-H) were treated with immunotherapy alone, mainly programmed cell death protein-1 (PD-1); sixty-eight cases (72.3%) with mismatch repair proficient (pMMR) and microsatellite stability (MSS) were treated with immune combined with neoadjuvant therapy, mainly CapeOx (capecitabine+oxaliplatin) combined with PD-1 antibody plus long- or short-course radiotherapy, or PD-1 antibody combined with cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) antibody. Analysis and evaluation of adverse events during neoadjuvant immunotherapy were performed according to the National Cancer Institute Common Toxicity Standard version 3.0; the surgical complications were evaluated according to the Clavien-Dindo grading standard; the efficacy evaluation of neoadjuvant immunotherapy included the following indicators: major pathological remission (MPR) was defined as tumor regression induced by neoadjuvant therapy in pathology residual tumor  $\leq 10\%$ ; pathological complete response (pCR) was defined as tumor regression induced by neoadjuvant therapy without residual tumor in pathology; the tumor response rate was disease control rate (DCR), namely the proportion of complete response (CR), partial response (PR) and stable disease (SD) in the whole group; the objective response rate (ORR) was CR+PR. **Results** The median cycle of neoadjuvant immunotherapy was 4 (1-10) in whole group, and the incidence of immune-related adverse reactions was 37.2% (35/94), including 35 cases (37.2%) of skin-related adverse reactions, 21 cases (22.3%) of thyroid dysfunction and 8 cases (8.5%) of immune enteritis, of which grade III or above accounted for 1.1%. The median interval between completion of neoadjuvant therapy and surgery was 30 (21-55) days. There were 81 cases of radical resection of rectal cancer, 11 cases of radical resection of colon cancer, and 2 cases of colon cancer combined with other organ resection. The primary tumor resection of all the patients reached R0. The incidence of surgical-

related complications was 22.3% (21/94), mainly anastomotic leakage (4 cases), pelvic infection (4 cases), abdominal effusion (3 cases), anastomotic stenosis (3 cases) and abdominal and pelvic hemorrhage (2 cases). Grade I-II complications developed in 13 cases (13.8%), grade III and above complications developed in 8 cases (8.5%), no grade IV or above complications were found. During a median follow-up of 32 (1-46) months, DCR was 98.9% (93/94), ORR was 88.3% (83/94), pCR was 41.5% (39/94), MPR was 60.6% (57/94). The pCR rate of 26 patients with dMMR and MSI-H undergoing simple immunotherapy was 57.7% (15/26), and MPR rate was 65.4% (17/26). The pCR rate of 68 pMMR and MSS patients undergoing combined immunotherapy was 35.3% (24/68), and MPR rate was 58.8% (40/68).

**Conclusions** Neoadjuvant immunotherapy has favorable tumor control rate and pathological remission rate for patients with initial resectable colorectal cancer. The incidences of perioperative adverse reactions and surgical complications are acceptable.

**【Key words】** Colorectal cancer; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy; Complications; Pathological response; Immune checkpoint inhibitor

**Fund program:** National Science Foundation of China (82173156); Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development of Special Funding (ZYLX202116)

近年来,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在多种肿瘤中的研究正如火如荼地开展,并显示了良好的治疗效果<sup>[1-2]</sup>。KEYNOTE-177 等研究显示,免疫治疗可显著改善错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 或微卫星高度不稳定 (microsatellite instability high, MSI-H) 转移性结直肠癌患者的预后<sup>[3]</sup>。ICI 因此而被推荐为 dMMR 或 MSI-H 晚期肠癌的一线选择<sup>[4]</sup>。同期的 NICHE 研究提示,ICI 在初始可切除结直肠癌新辅助治疗中显示了良好的效果,即便对错配修复正常 (mismatch repair proficient, pMMR) 或微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 的结直肠癌患者,仍然有效<sup>[5]</sup>。提示,ICI 药物在局部进展期和早期结直肠癌的综合治疗决策中有很大的应用空间。

对不同 MMR 或 MSI 状态的结直肠癌可采用不同的治疗策略。因此,对错配修复 (mismatch repair, MMR) 或微卫星状态进行常规检测被现有指南所推荐<sup>[6-9]</sup>。dMMR 或 MSI-H 型结直肠癌占全部结直肠癌的 10%~15%,以结肠居多,直肠癌仅占 5%,治疗可采用单纯 ICI 治疗<sup>[10]</sup>。对 pMMR 或 MSS 结直肠癌,尤其是直肠癌,多采用传统的治疗策略<sup>[11]</sup>。新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 及辅助化疗是局部进展期中低位直肠癌的经典治疗模式。在这种治疗模式下,直肠癌的局部复发率可控制在 5% 以下,5 年总体生存率为 65%~75%<sup>[12]</sup>。控制直肠癌的远处转移、提高生存率及生活质量,是更为重要的治疗目标。近年来,将

辅助化疗前置的全程新辅助治疗、在放化疗基础上增加 ICI 治疗均成为研究的热点<sup>[11,13]</sup>。

有关免疫治疗的药物不良反应数据,多来自转移性肿瘤的临床研究,其不良反应与使用的药物类型或剂量有关<sup>[14-15]</sup>。CTLA-4 抑制剂如伊匹木单抗最常见的不良反应包括皮疹、肠炎和甲状腺功能减退等,发生率高达 60%,3 度及以上不良反应发生率可达 10%~27%<sup>[14]</sup>。针对 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌新辅助 ICI 治疗的 NICHE 研究中,13% 出现 III~IV 级的不良反应,包括皮疹、肠炎和无症状的实验室检查异常<sup>[5]</sup>。

对于可切除结直肠癌,新辅助治疗后的手术操作及术后并发症的影响是临床关注的问题。在 NICHE 研究中,40 例早期结肠癌接受新辅助 ICI 治疗,20% 在术后出现 3 级及以上外科并发症,其中吻合口漏发生率高达 10%,其他还有 5 例腹腔或切口感染、1 例肠梗阻、1 例肺炎和 1 例小肠损伤<sup>[5]</sup>。传统新辅助放化疗除带来放化疗相关不良反应外,也会造成组织水肿、纤维化、吻合口并发症增加等问题。对于直肠癌,尤其是 pMMR 或 MSS 直肠癌,ICI 治疗需联合放疗和化疗等方法。笔者曾报道 24 例长程放疗联合化疗及 ICI 治疗的结果,术后并发症发生率为 25.0% (5/20),包括 2 例 Clavien-Dindo II 级 (吻合口出血和伪膜性肠炎各 1 例),I 级吻合口狭窄 3 例<sup>[16]</sup>。

免疫治疗在结直肠癌新辅助治疗中的应用有赖于治疗的安全性及疗效。从目前国内外数据资料看,多为单中心、小样本的二期研究<sup>[5,16-19]</sup>。基于

此,笔者联合国内开展新辅助免疫治疗较早的4家中心,进行回顾性、多中心、病例系列研究,以期提供较大样本的安全性及疗效的数据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为回顾性、多中心、病例系列研究。经北京大学肿瘤医院伦理委员会审核批准通过(伦理批号:2021YJZ56)。

共收集2017年1月至2021年10月期间,北京大学肿瘤医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、中山大学肿瘤防治中心和海军军医大学附属长海医院共计176例患者的临床资料。其中62例因术前治疗方案中无免疫药物或资料不全被剔除;有20例经术前新辅助免疫治疗后达到临床完全缓解,未行手术治疗而进行等待观察(本组病例另行文分析);最终纳入94例接受手术治疗、并行手术并发症和疗效分析的患者资料入组。其中男性48例,女性46例;中位年龄58岁。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)<sup>[21]</sup>评分均 $\leq 1$ 分。原发肿瘤部位:直肠81例,结肠13例(升结肠9例,乙状结肠2例,降结肠和横结肠各1例),其中2例为双原发(均为结肠双原发)。临床T分期:cT<sub>3</sub>期76例,cT<sub>4</sub>期18例;临床N分期:N<sub>0</sub>期12例,

N<sub>+</sub>期82例;肿瘤TNM分期:Ⅱ期12例,Ⅲ期82例。肿瘤高分化46例,中分化37例,低分化11例。26例(27.7%)为dMMR或MSI-H,68例(72.3%)为pMMR或MSS。

4家中心患者的基本情况和新辅助免疫治疗方案见表1。

### 二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)病理学确诊结直肠腺癌,无远隔转移证据,初次评估为可切除结直肠癌;(3)接受新辅助ICI治疗,治疗方案可单独使用ICI(厂家不限,使用剂量按照主诊医师意见)或联合其他治疗包括化疗、放疗、靶向治疗等,联合使用的顺序、剂量、时限均依据实际使用情况;(4)体力状况ECOG评分<sup>[20]</sup>0~1分;(5)既往无盆腔放疗病史,无免疫治疗或化疗病史;(6)不伴有需抗生素治疗的全身性感染;(7)不伴有免疫系统疾病。

排除标准:(1)过去5年内罹患过其他恶性肿瘤者;(2)过去6个月内发生过动脉栓塞性疾病,如心绞痛、心肌梗死、短暂缺血性发作等;(3)接受过其他类型的抗肿瘤或试验性治疗;(4)孕期或哺乳期女性;(5)合并有其他疾病或精神状态异常,可能影响到患者治疗;(6)既往接受过ICI治疗、抗血管生成药物或小分子酪氨酸激酶抑制剂等治疗的患者。

表1 4家中心94例结直肠癌患者的肿瘤基线特征和新辅助联合免疫治疗模式

中心名称 (研究注册号或伦理号)	例数	肿瘤基线特征	错配修复功能及其联合免疫新辅助治疗方案	
			直肠癌	结肠癌
北京大学肿瘤医院 (NCT04340401)	55	均为Ⅲ期肿瘤 其中54例为高危局部进展期直肠癌(T <sub>3c</sub> 、T <sub>3d</sub> 或T <sub>4</sub> ,EMVI+,MRF+);12例为dMMR和MSI-H,其余42例为pMMR和MSS 1例为局部进展期结肠癌,dMMR	42例pMMR和MSS者采用CapeOx联合PD-1×2,长程放疗±CapeOx×2,dMMR或MSI-H者采用PD-1×2±长程放疗;联合免疫治疗 另12例单纯免疫治疗	PD-1单药
华中科技大学同济医学院 附属协和医院 (NCT04231552)	19	均为pMMR或MSS局部进展期直肠癌; 其中5例为Ⅱ期,14例为Ⅲ期	短程放疗+CapeOx×2,同步PD-1×2	-
中山大学肿瘤防治中心 (B2020-064-01)	13	均为Ⅲ期肿瘤 结肠癌12例,均为T <sub>4b</sub> 和(或)N <sub>+</sub> 及均为dMMR或MSI-H 直肠癌(局部进展期)1例,为dMMR和MSI-H	PD-1联合长程放疗	11例PD-1单药; 1例PD-1联合CTLA-4
海军军医大学附属 长海医院 (ChiCTR2100042785)	7	均为Ⅱ期直肠癌(T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> );均为pMMR或MSS	长程放疗±CapeOx或PD-1×2±CapeOx×2	-

注:pMMR:错配修复正常;dMMR:错配修复缺陷;MSS:微卫星稳定;MSI-H:微卫星高度不稳定;CapeOx方案:卡培他滨+奥沙利铂;PD-1:程序性细胞死亡蛋白-1;CTLA-4:细胞毒T淋巴细胞相关抗原4;EMVI:壁外血管侵犯;MRF:直肠系膜筋膜;“-”示无数据

### 三、数据收集

由研究发起方负责数据库构建,将统一制作的含有录入数据条目的表格分别发放至各分中心负责人进行填写。包括完整的病历记录和体格检查、血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和糖类蛋白 19-9 检测结果、肠镜病理活检、胸部 CT、腹盆腔增强 CT 和(或)直肠高分辨 MRI; MMR 基因状态包括依据免疫组织化学法检测 MLH1、MSH2、MSH6 和 PSM2 蛋白表达状态,如任何一个蛋白表达缺失,即为 dMMR,否则为 pMMR; MSI 检测结果需标注为 MSI-H 或 MSS;新辅助治疗后进行评估的结果以及后续接受手术切除或其他治疗的情况也予以记录。入组数据的清洗与核对由北京大学肿瘤医院完成。

### 四、观察指标和评价标准

1. 新辅助联合免疫治疗期间不良反应:系指从新辅助治疗开始到随访结束期间发生的与新辅助治疗手段(如放疗、化疗、靶向治疗、ICI 治疗等)相关的不良反应。治疗期间的相关不良事件评价按美国国立癌症研究所通用毒性标准 3.0 版<sup>[21]</sup>;其中免疫相关不良反应按照文献标准评价<sup>[22]</sup>。

2. 手术情况及其并发症:新辅助治疗结束到手术的时间定义为从给药-放疗结束至外科手术的时间。围手术期并发症系指手术日至术后 30 日发生的与手术直接或间接相关的并发症。手术并发症的分级按照 Clavien-Dindo 分级评价标准<sup>[23]</sup>。

3. 新辅助联合免疫治疗后病理评效:按照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)进行<sup>[24]</sup>。主要病理学缓解(major pathological response, MPR)定义为新辅助治疗诱导的肿瘤消退在病理上残留肿瘤≤10%,病理完全缓解(pathological complete response, pCR)定义为新辅助治疗诱导的肿瘤消退在病理上未见残留肿瘤<sup>[24]</sup>。

4. 疾病控制率(disease control rate, DCR):肿瘤评效为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和疾病稳定(stable disease, SD)在全部患者中所占的比例。

5. 客观缓解率(objective response rate, ORR):肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例,为 CR 和 PR 比例之和,即 ORR=CR+PR。

### 五、随访方法

术后 2 年内每 3 个月进行 1 次随访,之后每半年进行 1 次。通过患者的住院病历系统、门诊就诊记录及电话随访,获取围术期并发症、术后病理资料及生存资料。末次随访时间为 2021 年 11 月 30 日。

### 六、统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用  $M$ (范围)表示。分类变量采用频数和百分比表示,分类变量比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、新辅助联合免疫治疗相关不良反应

入组的 94 例患者接受新辅助联合免疫治疗的中位周期数为 4(1~10)个。免疫相关不良反应发生率为 37.2%(35/94),治疗相关不良反应发生情况见表 2。

表 2 94 例结直肠癌患者新辅助联合免疫治疗相关不良反应及分级[例(%)]

放化疗相关不良反应	21(22.3)	免疫相关不良反应	35(37.2)
胃肠道	21(22.3)	皮肤	35(37.2)
I 级	10(10.6)	I 级	16(17.0)
II 级	8(8.5)	II 级	19(20.2)
III 级	3(3.2)	III 级	0
IV 或 V 级	0	IV 级	0
血液系统	21(22.3)	甲状腺功能减退	21(22.3)
I 级	10(10.6)	I 级	5(5.3)
II 级	5(5.3)	II 级	15(16.0)
III 级	6(6.4)	III 级	1(1.1)
IV 或 V 级	0	IV 级	0
皮肤系统	18(19.1)	胃肠道	10(10.6)
I 级	10(10.6)	免疫性肠炎	8(8.5)
II 级	6(6.4)	胃肠穿孔	2(2.1)
III 级	2(2.1)	其他	
IV 或 V 级	0	垂体炎	1(1.1)

### 二、新辅助联合免疫治疗后手术情况及相关并发症

94 例患者末次新辅助联合免疫治疗至手术的中位时间为 30(21~55) d。直肠癌根治术 81 例(低位前切除、腹会阴联合切除或 Hartmann 术),结肠癌根治术 11 例(乙状结肠切除、左半结肠切除或右半结肠切除),结肠癌联合其他脏器切除 2 例。全部患者原发灶切除均达到 R<sub>0</sub>。中位手术时间 130(90~

240) min; 中位出血量 50 (30~200) ml, 术后中位住院时间为 9 (6~30) d。手术相关并发症发生率为 22.3% (21/94), 主要为吻合口漏、腹盆腔出血、腹腔积液、吻合口狭窄和吻合口出血, 见图 1。I~II 级并发症 13 例 (13.8%), III 级并发症 8 例 (8.5%), 其中 III a 级并发症 5 例 (5.3%), III b 级并发症 3 例 (3.2%), 无 IV 级及以上并发症。并发症发生情况见图 1 和表 3。

免疫联合新辅助治疗组手术并发症发生率高于单纯免疫治疗组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结肠癌组手术并发症发生率高于直肠癌组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。但是结肠癌手术组均为 I~II 级并发症。见表 3。

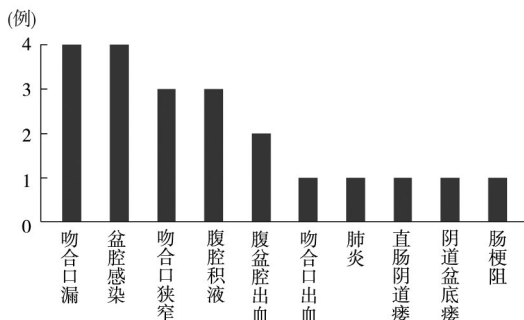


图 1 94 例联合免疫新辅助治疗结直肠癌患者术后并发症情况

表 3 不同治疗模式及肿瘤部位的 94 例结直肠癌患者手术并发症发生率的比较 [例 (%)]

组别	例数	手术并发症			$\chi^2$ 值	P 值
		例 (%)	I~II 级	III 级		
治疗模式						
单纯免疫治疗组	26	2 (7.7)	2	0	5.825	0.021
免疫联合新辅助治疗组	68	19 (27.9)	11	8		
肿瘤部位						
直肠癌	81	15 (18.5)	7	8	4.804	0.028
结肠癌	13	6 (6/13)	6	0		
合计	94	21 (22.3)	13 (13.8)	8 (8.5)	-	-

注: 本组数据采用 Fisher 确切概率法; “-” 示无数据

### 三、新辅助联合免疫治疗的疗效评价

本组患者中位随访 32 (1~46) 个月。1 例患者出现疾病进展。该患者基线胸部 CT 显示肺部小结节, 初始经多学科讨论不考虑肺转移, 按照计划完成治疗后, 再次评估考虑为肺转移, 后行原发灶切除。全组 DCR 率为 98.9% (93/94)。根据 RECIST 1.1 评估标准, 治疗后 ORR 为 88.3% (83/94), pCR 率达到 41.5% (39/94), MPR 者占 60.6% (57/94)。

单纯免疫治疗的 26 例 dMMR 和 MSI-H 患者 pCR 为 57.7% (15/26), MPR 为 65.4% (17/26)。行联合免疫治疗的 68 例 pMMR 和 MSS 患者 pCR 率为 35.3% (24/68), MPR 率为 58.8% (40/68)。不同中心治疗模式不同, pCR 比例也在 14.3% 到 61.5% 不等。见表 4。

表 4 4 家中心 94 例结直肠癌患者新辅助联合免疫治疗后的病理缓解情况 [例 (%)]

中心名称	例数	pCR	TRG1	TRG2	TRG3
北京大学肿瘤医院	55	18 (32.7)	15	12	10
华中科技大学同济医学院附属协和医院	19	9 (9/19)	3	2	5
中山大学肿瘤防治中心	13	8 (8/13)	1	2	2
海军军医大学附属长海医院	7	1 (1/7)	3	3	0

注: pCR 为病理完全缓解; TRG 为肿瘤退缩分级

## 讨 论

本研究是目前国内外开展并不多见的多中心、较大样本的有关结直肠癌新辅助免疫治疗的真实世界研究。研究发现, 无论单独使用 ICI, 还是联合放化疗, 结直肠癌新辅助 ICI 治疗均具有可接受的药物不良反应和手术并发症, 同时可获得理想的肿瘤退缩。

本研究纳入了国内 4 家中心的数据, 涵盖可切除的结肠癌和直肠癌, 治疗模式因原发肿瘤部位、诊治中心及 MMR 和 MSI 状态等存在较多不同, 包括 ICI 治疗的种类 (PD-1 抑制剂单药、PD1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂) 及疗程、放疗的类型 (长程或短程)、化疗的使用时机 (诱导或巩固) 等。从纳入的 94 例患者的药物不良反应看, 1 例出现 3 度甲状腺功能减低, 8 例免疫性肠炎, 2 例胃肠穿孔; 未出现治疗相关性死亡和严重不良反应。文献报道, ICI 治疗相关 III~IV 级不良反应可能在治疗开始后 5.6~28.6 周出现, 最迟达 57 周<sup>[25]</sup>。本研究随访截至 2021 年 11 月 30 日, 中位随访时间 32 个月, 理论上可避免对 III~IV 级不良反应的低估。全组免疫相关不良反应发生率 37.2%, I~II 级不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应和皮肤不良反应, III 级及以上免疫相关不良反应发生率 1.1%。在针对 dMMR 和 MSI-H 转移性结直肠癌的 KEYNOTE-177 研究中, 帕博利珠单抗组有 31% 发生免疫及输注相关的不良反应, 9% 为 III 或 IV 级以上, 最为常见的是结肠炎和肝炎<sup>[3]</sup>。本研究相对 KEYNOTE-177 研究, 免疫治疗周期数更少,

而且 KEYNOTE-177 研究中纳入的患者人群均为晚期肠癌, ECOG 评分更高。由此可见, 结直肠癌新辅助 ICI 治疗是安全的。

既往研究发现, ICI 治疗后肠壁胃肠道组织学改变包括固有层增厚、绒毛短缩、上皮层中性粒细胞浸润和隐窝腺体凋亡, 上皮层内罕有淋巴细胞<sup>[26]</sup>。文献报道, 50% 存在炎性细胞浸润, 1/3 有隐窝炎性改变或不伴隐窝脓肿, 表现为局灶性急性结肠损伤、片状隐窝脓肿形成到弥漫性结肠炎性病变不等<sup>[27]</sup>。NICHE 研究中, 40 例结肠切除术后有 20% 出现 III 级外科并发症, 吻合口漏发生率高达 10%, 其他包括 5 例腹腔(或切口)感染、1 例肠梗阻、1 例肺炎和 1 例小肠损伤; 其吻合口漏的高发生率可能与 PD-1 及 CTLA-4 的联合使用有关<sup>[5]</sup>。本研究中, 结肠癌术后吻合口漏发生率并未显著增高, 联合 ICI 新辅助治疗结直肠癌患者的围手术期并发症发生率为 22.3% (21/94), III b 级及以上并发症发生率为 3.2% (3/94), 无围术期死亡病例。即使不同中心免疫治疗及术前放化疗治疗强度及模式不一致, 各中心的围手术期并发症指标仍在可接受范围。可以认为, 免疫治疗的提前介入, 并没有给手术增加额外的风险。需要注意的是, ICI 治疗在结直肠癌新辅助治疗中应用较少, 本组纳入病例多为探索性的研究性病例, 故伴随疾病较少, 体力状况较好, 耐受性可能较好。

此外, 需要关注本研究中结直肠癌的治疗模式存在一定的差别。总体看, 可能与原发肿瘤部位、MMR 和 MSI 状态以及各中心既往临床经验有关。既往研究表明, 单纯免疫治疗对 pMMR 和 MSS 结直肠癌效果不佳<sup>[28-29]</sup>。本研究中, 多数中心对 dMMR 和 MSI-H 结肠癌和直肠癌均采用单药治疗, 联合 CTLA-4 抑制剂的病例来自中山大学肿瘤防治中心, 但仅有 1 例。早期文献报道, 联合 PD1 和 CTLA-4 抑制剂治疗的不良反应发生率可高达 95%, 55% 为 II 级及以上不良反应<sup>[27]</sup>。从本组患者药物治疗不良反应看, 未出现严重不良反应, 可能与病例数较少、进行了病情监测及不良反应处理有关。

Roxburgh 等<sup>[30]</sup>报道了 2009—2015 年间 607 例接受新辅助治疗的直肠癌病例, 依据放疗结束到手术间隔时间, 将其分为 <8 周、8~12 周和 12~16 周 3 组, 多因素分析未发现手术间隔期是手术并发症的独立因素, 但 12~16 周组并发症发生率显著高于前两组 (56% 比 44% 比 37%)。本研究中, 治疗方案多为

放疗后联合 2~4 周期的化疗联合免疫治疗, 而末次治疗到手术的中位间隔时间为 30 (21~55) d, 手术并发症发生率为 22.3% (21/94), III b 级以上占 3.2%。RAPIDO 研究采用的方案是短程放疗后联合 6 周期 CapeOx 或 9 周期 FOLFOX 方案化疗, 手术间隔为 20 周以上, III 级以上手术并发症发生率为 8.8%, 吻合口漏发生率 5.7%<sup>[31]</sup>。本研究并发症数据与 RAPIDO 研究相似, 提示全程新辅助基础上增加免疫治疗并未增加手术并发症的发生率。

此外, 联合放疗和免疫治疗提高肿瘤退缩也是研究的热点。术前诱导的系统性免疫反应可使机体产生长期免疫记忆, 而术后患者因肿瘤的切除无法产生免疫介导的持续的抗肿瘤效应。因此, 新辅助免疫治疗有一定合理性。近年, 有几项小样本的研究均提示其临床应用前景。VOLTAGE-A 研究是首个探索放化疗序贯免疫治疗在 MSS 直肠癌新辅助治疗中价值的研究<sup>[32]</sup>。队列 A1 中, 37 例 MSS 患者有 11 例 (30%) 达到了 pCR, 另有 3 例达到 TRG 1 级, 1 例达到临床完全缓解进行等待观察。Lin 等<sup>[33]</sup>报道, 接受手术的 26 例 pMMR 患者中, 有 12 例 (46%) 达到 pCR。AVANA 研究是一项多中心二期研究, 探索术前放化疗联合阿维鲁单抗治疗, 在美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2021 年会议报告的 96 例可评估病理反应的患者中, 22 例 (22.9%) 达到了 pCR, 59 例 (61.5%) 达到了 MPR<sup>[34]</sup>。本研究中, pMMR 和 MSS 结直肠癌患者通过联合免疫的新辅助治疗后, pCR 率高达 32.4%, MPR 率达 58.8%。如何进一步提高联合免疫治疗后的病理缓解率, 依然是未来研究的热点和难点。

综上所述, 本研究为多中心回顾性研究, 虽然各中心在治疗模式上存在异质性, 但是, 初步结果显示, 联合免疫治疗的新辅助治疗模式对于可手术的结直肠癌患者近期疗效显著, 具有较好的安全性和有效性。联合免疫治疗的新辅助治疗模式对可手术结直肠癌的远期疗效、最佳周期数及预测免疫疗效的标记物, 仍需进一步的研究证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 刘新志参与设计研究方案、伦理申请、收集资料、整理资料、撰写; 熊振、肖斌毅、于冠宇和李英杰提供资料; 姚云峰、陶凯雄、丁培荣和张卫执行手术、参与方案实施; 武爱文设计方案、发起研究、指导课题、指导撰写

## 参 考 文 献

- [1] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival

- with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010,363(8):711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [2] Borghaei H, Paz - Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17):1627-1639. DOI:10.1056/NEJMoa1507643.
- [3] Andre 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.
- [4] Casak SJ, Marcus L, Fashoyin - Aje L, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI - H / dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17):4680-4684. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0557.
- [5] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR - proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers [J]. *Nat Med*, 2020,26(4):566-576. DOI:10.1038/s41591-020-0805-8.
- [6] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020,23(6):521-540. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.
- [7] Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10):1291-1305. DOI:10.1016/j.annonc.2020.06.022.
- [8] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3):329-359. DOI:10.6004/jncn.2021.0012.
- [9] Benson AB, Venook AP, Al - Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(7):806-815. DOI:10.6004/jncn.2020.0032.
- [10] Bateman AC. DNA mismatch repair proteins: scientific update and practical guide [J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(4):264-268. DOI:10.1136/jclinpath-2020-207281.
- [11] Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(6):361-375. DOI:10.1038/s41575-019-0126-x.
- [12] Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13):4169-4182. DOI:10.1245/s10434-013-3198-9.
- [13] Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes [J]. *Ann Surg*, 2020,271(3):440-448. DOI:10.1097/SLA.0000000000003471.
- [14] Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow - up [J]. *Ann Oncol*, 2017,28(Suppl 4):iv119-iv142. DOI:10.1093/annonc/mdx225.
- [15] Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow - up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl\_4):iv264-iv266. DOI:10.1093/annonc/mdy162.
- [16] 李英杰,张丽,董秋石,等. 程序性细胞死亡蛋白1抗体联合全程新辅助放疗治疗高风险局部进展期中低位直肠癌患者的近期结局 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(11):998-1007. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210927-00386.
- [17] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single - arm trial of preoperative short - course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021,9(11). DOI:10.1136/jitc-2021-003554.
- [18] Liu DX, Li DD, He W, et al. PD - 1 blockade in neoadjuvant setting of DNA mismatch repair - deficient / microsatellite instability-high colorectal cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1711650. DOI:10.1080/2162402X.2020.1711650.
- [19] Acar T, Acar N, Kamer E, et al. Do microsatellite instability (MSI) and deficient mismatch repair (dMMR) affect the pathologic complete response (pCR) in patients with rectal cancer who received neoadjuvant treatment? [J]. *Updates Surg*, 2020,72(1):73-82. DOI:10.1007/s13304-019-00697-2.
- [20] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982,5(6):649-655.
- [21] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003,13(3):176-181. DOI:10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
- [22] Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy - related toxicity [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S):594-596. DOI:10.6004/jncn.2018.0047.
- [23] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey [J]. *Ann Surg*, 2004,240(2):205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [24] Amin MB, Greene FL, Edge S, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York:Springer,2017.
- [25] Larkin J, Chiarion - Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030.
- [26] Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis' [J]. *Histopathology*, 2017, 70(4):558-567. DOI:10.1111/his.13118.
- [27] Coutzac C, Adam J, Soularue E, et al. Colon immune-related



- adverse events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 blockade induce distinct immunopathological entities [J]. *Crohns Colitis*, 2017, 11(10):1238-1246. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx081.
- [28] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19):3167-3175. DOI:10.1200/JCO.2009.26.7609.
- [29] Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(2):462-468. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2625.
- [30] Roxburgh CSD, Strombom P, Lynn P, et al. Role of the interval from completion of neoadjuvant therapy to surgery in postoperative morbidity in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(7):2019-2027. DOI:10.1245/s10434-019-07340-9.
- [31] van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer—results of the international randomized RAPIDO-trial [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 147:75-83. DOI:10.1016/j.radonc.2020.03.011.
- [32] Bando H, Tsukada Y, Inamori K, et al. Preoperative chemoradiotherapy plus Nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2022, (2022-02-21)[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063964/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3213. [published online ahead of print].
- [33] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11). DOI:10.1136/jitc-2021-003554.
- [34] Avallone A, De Stefano A, Pace U, et al. Neoadjuvant nivolumab in early stage colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4):S409-S461. DOI:10.1016/annonc/annonc270.

·读者·作者·编者·

## 本刊对参考文献撰写的要求

执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》，依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料和个人通讯一般不用作参考文献，确需引用时，可将其在正文相应处注明。有条件时，2 次文献亦不宜引为参考文献，尽量避免引用摘要作为参考文献。

文献作者在 3 位以内者，姓名均列出；3 位以上者，只列前 3 位，后加“等”或“et al”（西文）或“他”（日文）或“ИДР”（俄文）。作者姓名一律姓氏在前、名字在后，外国人的名字采用首字母缩写形式，缩写名后不加缩写点；日文汉字请按日文规定书写，勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“，”隔开，不用“和”或“and”等连词。

文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称；外文期刊名称用缩写，以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引（Index Medicus）中的格式为准；Index Medicus 未收录者，依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。**每条参考文献均须著录具体的卷期号以及起止页。文献 DOI 号著录在该条文献最后。**书写格式举例如下：

例 1: 王胤奎, 李子禹, 陕飞, 等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, **21(2)**: 168-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.

例 2: Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III low and mid rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, **23(1)**: 106-113. DOI:10.1245/s10434-015-4832-5.

例 3: Jablonski S. Online multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndromes [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 1999 (2001-11-20) [2002-12-12]. [http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome\\_title.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html).

例 4: 刘小银, 刘广健, 文艳玲, 等. 经直肠超声检查在直肠癌新辅助放疗后术前评估中的应用价值 [J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, **14(6)**: 411-416. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.06.004.

例 5: 张晓鹏. 胃肠道 CT 诊断学图集 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 339.

例 6: Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 185-202.