

微卫星高度不稳定结直肠癌的免疫治疗

丁培荣

中山大学肿瘤防治中心结直肠科 华南肿瘤学国家重点实验室肿瘤 医学协同创新中心, 广州 510060

Email: dingpr@sysucc.org.cn

【摘要】 微卫星高度不稳定(MSI-H)结直肠癌约占所有结直肠癌患者的10%~15%,而晚期患者中MSI-H人群仅占5%。既往研究显示,早中期MSI-H结直肠癌预后佳,但晚期患者预后差,对化疗不敏感。程序性死亡蛋白-1(PD-1)抗体的出现显著改变了该人群的预后和治疗格局,不仅在后线治疗获得良好疗效,而且在一线治疗中疗效也显著优于传统的化疗联合靶向。如何克服原发和继发性耐药是提高MSI-H转移性结直肠癌疗效的关键问题,常用的方法包括更换化疗方案、联合其他免疫疗法、联合抗血管生成、以及局部治疗(手术、放疗、介入)等。值得注意的是,免疫治疗存在一定的终身毒性甚至致死性毒性反应,须严格把握新辅助免疫治疗的适应证。MSI-H优势人群接受新辅助免疫治疗后,可获得较高的病理完全缓解率和临床完全缓解(cCR)率。因此,对有强烈保肛意愿,新辅助免疫治疗后严格评价为cCR的MSI-H患者,等待观察策略为一部分中低位直肠癌提供了一个保全括约肌功能及改善长期生存质量的机会。结直肠癌领域辅助免疫治疗的研究也正在如火如荼地开展,其结果值得期待。

【关键词】 结直肠癌; 微卫星高度不稳定; 免疫治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82073159、81871971)

Immunotherapy for microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer

Ding Peirong

Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

Email: dingpr@sysucc.org.cn

【Abstract】 Microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer accounts for approximately 10%-15% of all colorectal cancer patients, while in metastatic diseases the MSI-H population accounts for only 5% of patients. Previous studies have shown that early-stage MSI-H colorectal cancer patients have a good prognosis, but those with advanced disease have a poor prognosis and are not sensitive to chemotherapy. The advent of PD-1 antibodies has significantly improved the prognosis and changed treatment landscape in this population, not only achieving good outcomes in late-line therapy, but also significantly outperforming traditional chemotherapy combined with targeted therapy in first-line therapy. How to overcome primary and secondary drug resistance is a key issue in improving the outcome of MSI-H metastatic colorectal cancer, and commonly used approaches include changing chemotherapy regimens, combining with other immunotherapies, combining with anti-angiogenesis, and local treatments (surgery, radiotherapy, or interventional therapy). It is worth noting that immunotherapy has certain lifelong or even lethal toxicity, and the indications for neoadjuvant immunotherapy must be evaluated with caution. Neoadjuvant immunotherapy in MSI-H advantaged population can achieve high rates of pathological

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220118-00025

收稿日期 2022-01-18 本文编辑 万晓梅

引用本文: 丁培荣. 微卫星高度不稳定结直肠癌的免疫治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(3): 199-204. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220118-00025.



complete remission (pCR) and clinical complete remission (cCR). Therefore, for MSI-H patients with a strong intention to preserve anal sphincter and a strict evaluation of cCR after neoadjuvant immunotherapy, the Watch-and-Wait strategy offers an opportunity to preserve sphincter function and improve long-term survival quality in a subset of mid-to-low rectal cancers. Research on adjuvant immunotherapy in the field of colorectal cancer is also in full swing, and the results are worth waiting for.

【Key words】 Colorectal cancer; Microsatellite instability-high (MSI-H); Immunotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82073159, 81871971)

自 2014 年以程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 单抗为代表的免疫治疗被批准上市以来, 这种新的治疗手段一路攻城夺寨, 显著地改变了多数恶性肿瘤的治疗格局。2015 年, 美国学者 Le 等^[1]首次报道了免疫检查点抑制剂治疗转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的突破性进展, 从此开启了结直肠癌免疫治疗的新征程。但遗憾的是, 在结直肠癌患者中, 能够从免疫治疗获益的人群仍非常有限。尽管有为数不多的小样本研究提示, 联合治疗策略有望突破目前的瓶颈, 但是这些数据仍然是非常初步的, 亟需要更多的研究来证实。本文将就微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 结直肠癌免疫治疗的相关问题进行讨论。

一、免疫治疗效果预测标志物

1. 错配修复蛋白 (mismatch repair, MMR) 或微卫星不稳定 (MSI) 状态: 与多数实体肿瘤不同的是, 程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 表达水平并不能有效筛选结直肠癌免疫治疗获益人群。迄今为止, MMR 或 MSI 状态仍然是预测结直肠癌免疫治疗疗效的最重要的分子标志物。KEYNOTE-028 研究探索了 PD-L1 表达水平在接受 PD-1 单抗治疗 mCRC 患者中的疗效预测价值, 研究入组了 23 例经标准治疗失败的 mCRC 患者, 最后仅有 1 例患者获得肿瘤应答, 进一步的分子特征分析确认该患者分子分型为 MSI-H^[2]。在 KEYNOTE-016 研究中, 经标准治疗失败 mCRC 中的错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 或 MSI-H 患者使用 PD-1 (帕博利珠单抗) 后, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 高达 40%, 而错配修复正常 (mismatch repair proficient, pMMR) 患者中无一例有效^[1,3]。随后的 CheckMate-142 研究同样也证实了 dMMR 或 MSI-H 人群是 PD-1 单抗免疫治疗获益的优势人群^[4]。由此可见, 只有 MSI-H 或 dMMR 患者才可能从 PD-1 单抗治疗中获益。遗憾的是, 结直肠

癌中 MSI-H 人群仅占 10%~15%, 而晚期患者中 MSI-H 人群仅占 5%。因此, 大多数 mCRC 患者并不能从 PD-1 单抗治疗中获益。

尽管 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者是 PD-1 单抗治疗的优势人群, 但是多数研究显示, PD-1 抗体单药治疗的有效率为 30%~40%^[3-5]。研究显示, 部分 dMMR 患者 PD-1 单抗治疗疗效欠佳可能与 MMR 状态的误判有关^[6-7]。另一方面, MSI 和 MMR 状态的一致性也与疗效密切相关, 当 MSI 与 MMR 状态不一致时, ORR 显著降低。

2. 肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB): 这是一个与肿瘤免疫治疗疗效密切相关的分子标志物。在 27 种不同肿瘤类型中, 抗 PD-1 或 PD-L1 治疗的 ORR 与 TMB 高度相关^[8]。虽然 TMB 与 MSI-H 具有高度的一致性, 但是仍有一部分患者表现为微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 但高 TMB (TMB-high, TMB-H)。POLE 基因编码的 DNA 聚合酶 ϵ 可参与 DNA 复制和修复, POLE 突变会导致 DNA 复制和修复功能障碍, 从而产生大量的突变。已有研究报道, POLE 突变的 MSS 患者能够从 PD-1 单抗治疗中获益, 但是该类型的突变只占结直肠癌患者的 1%^[9]。值得注意的是, 并非所有 POLE 突变都会导致 TMB-H, POLE 突变不伴有 TMB-H 的患者很可能不能从免疫治疗中获益。还有一部分 TMB-H 的 MSS 患者并非 POLE 突变所致, 这类患者能否从 PD-1 单抗治疗中获益仍需进一步研究。

值得注意的是, TMB 亦可作为接受 PD-1 抗体治疗的 MSI-H 结直肠癌患者的疗效预测标志物。在一项纳入 22 例 (其中 19 例为帕博利珠单抗) 接受 PD-1 或 PD-L1 治疗的 mCRC 患者研究中, 13 例 TMB-H 患者全部获得客观缓解, 而 9 例低 TMB 患者中 6 例治疗出现肿瘤进展; 中位随访时间超过 18 个月, 高 TMB 患者中位疾病无进展生存 (progression free survival, PFS) 仍未达到, 而低 TMB 患者中位 PFS 为 2 个月^[10]。研究者在 18 140 例 mCRC 分子分型数据

库中分析认为,区分 MSI-H mCRC 的 TMB 理想界点是 35 分位数(37.4 个突变/Mb)。这项研究的意义在于,使用 TMB 标志物可以进一步筛选出能够从 PD-1 抗体治疗中获益的 MSI-H 患者。对于 MSI-H 但是低 TMB 者,需要考虑联合治疗或者其他治疗策略。

二、MSI-H 结直肠癌免疫治疗布局

1. 后线治疗:免疫治疗的疗效与患者自身的免疫状态密切相关。在经过多线治疗后,患者体能状态和免疫状态均受到不同程度的破坏,因此理论上更早使用免疫治疗可能获得更好的疗效。经标准治疗失败的 mCRC 患者,接受 PD-1 单抗治疗的 ORR 为 30%~40%^[3-5]。而在 CheckMate-142 研究中,PD-1 抗体联合 CTLA-4 单抗用于标准治疗失败的 mCRC 的 ORR 为 55%^[3]。PD-1 抗体联合小剂量 CTLA-4 单抗用于一线治疗的 ORR 达到 69%^[3]。值得关注的是,NICHE 研究发现,早中期的 MSI-H 患者使用 PD-1 单抗联合小剂量 CTLA-4 单抗新辅助治疗 6 周后,所有 dMMR 患者都得到显著的肿瘤退缩,其中 60% 为病理完全缓解(pathological complete response, pCR)^[11]。这些小样本的研究都提示,免疫治疗早期介入疗效更佳。

2. 一线治疗:KEYNOTE-177 研究在 2020 年 6 月的 ASCO 年会上首次以重磅研究摘要的形式惊鸿亮相^[5]。该研究显示,一线帕博利珠单抗相较于标准化疗显著延长 MSI-H 或 dMMR 的 mCRC 患者的 PFS^[12]。KEYNOTE-177 研究给晚期结直肠癌一线治疗的格局带来革命性的改变,首次中期分析结果公布后即火速获 FDA 批准。

KEYNOTE-177 研究是一项多中心、随机对照、开放性三期临床研究,评估了帕博利珠单抗单药对比标准疗法一线治疗分子分型为 MSI-H 或 dMMR 的 mCRC 的疗效和安全性。该研究入组 307 例 ≥18 岁、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0 或 1 的 MSI-H 或 dMMR 的 mCRC 患者。按 1:1 的比例将患者随机分配至帕博利珠单抗组和标准治疗组[包括 mFOLFOX6 方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙及奥沙利铂)、mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗或联合西妥昔单抗;FOLFIRI 方案(伊立替康、亚叶酸钙、氟尿嘧啶)、FOLFIRI 联合贝伐珠单抗或联合西妥昔单抗]。持续治疗直至疾病进展,或者出现不可耐受的毒性,或由患者或研究者决定退出治疗或完成 35 个周期(仅帕博利珠单抗组)的治疗;但一线接受化疗的患者在确认疾病进展后,可交

叉至帕博利珠单抗组。主要研究终点是 OS 和 PFS (RECIST1.1, 中心评估),研究结果显示,经过中位时间为 32.4(24.0~48.3)个月的随访后,帕博利珠单抗组的中位 PFS 为 16.5 个月(95%CI:5.4~32.4),化疗组为 8.2 个月(95%CI:6.1~10.2),研究组较化疗组延长 1 倍(HR:0.60;95%CI:0.45~0.80;P=0.000 2)。帕博利珠单抗组 12 个月和 24 个月的 PFS 率分别为 55.3% 和 48.3%,化疗组则分别为 37.3% 和 18.6%。帕博利珠单抗组患者的总缓解率为 45.1%,化疗组为 33.1%。值得注意的是,帕博利珠单抗组 2 年持续缓解率高达 83%,而化疗组仅为 35%。在安全性方面,帕博利珠单抗组治疗相关的不良事件发生率(79.7% 比 98.6%)、≥3 级的治疗相关不良事件发生率(21.6% 比 66.4%)均明显低于化疗组。

帕博利珠单抗单药治疗与化疗组的 OS 差异未达到统计学意义(HR:0.74,P=0.035 9)。即使如此,这一结果仍具有非常重要的临床意义。这是因为接近 60% 的化疗组交叉接受了 PD-1 或 PD-L1 免疫治疗,这势必会影响到最终的 OS。在这样的情况下,P 值与预设的单侧 α 值小于 0.024 6 非常接近,帕博利珠单抗治疗仍显示出降低死亡风险的趋势,这说明 MSI-H 的患者在后线仍然对 PD-1 单抗治疗有效;同时,这也提示,对于 MSI-H 或 dMMR 结直肠癌患者,PD-1 抑制剂或许应该更早应用。此外,本研究中,随访近 4 年的时间,研究组的中位 OS 仍未达到,这些患者有一部分可能是被完全治愈的;整体的缓解持续时间也还未达到。因此,KEYNOTE-177 研究进一步确认了 PD-1 抑制剂在 MSI-H 结直肠癌中的一线治疗地位。KEYNOTE-177 研究结果和既往 MSI-H 结直肠癌免疫治疗的结果提示,免疫治疗不仅能够显著改善患者的预后,而且能够治愈部分患者^[5,12]。尽早使用 PD-1 单抗的重要性不仅在于可能提高治愈的人群比例,而且在于能够使部分患者避免接受化疗。无化疗生存不仅显著降低治疗毒性、改善生活质量,而且显著降低医疗资源的耗费。因此,对于免疫治疗的优势人群,我们应该追求治愈和无化疗生存。

三、MSI-H 结直肠癌原发性耐药及对策

1. 原发性耐药:原发性耐药是 MSI-H mCRC 免疫治疗疗效主要的影响因素。KEYNOTE-177 研究显示,29% 的 MSI-H mCRC 患者接受帕博利珠单抗后出现原发性耐药。因此,准确识别原发性耐药人群是提高疗效的关键。既往研究显示,分子检测的

准确性以及 MSI 和 MMR 状态的一致性对疗程产生显著的影响。KEYNOTE-177 研究仅要求患者满足 MSI-H 或 dMMR, 入组患者的 MMR 免疫组织化学也无中心评估的要求, 因此可能纳入部分 MSI 和 MMR 状态不一致的患者, 导致疗效不佳, 表现为原发性耐药。同时该研究的治疗评价采用传统的 RECIST 标准。众所周知, 假性进展是免疫治疗中一个相对常见的现象, RECIST 标准可能会将部分假性进展判断为进展, 从而导致误判为原发性耐药。其他潜在的影响因素还包括肿瘤的负荷, 免疫治疗总体起效时间总体较晚, 当肿瘤负荷极大时, 免疫治疗可能未来得及发挥作用即出现肿瘤进展。

2. 对策: 针对上述影响因素, 治疗前准确的分子分型对最大程度地提高治疗反应具有重要的意义。治疗前充分评估 MSI 及 MMR 状态能够提高获益的可能。对两者检测不一致的患者, 特别是 dMMR 但 MSS 的患者, 建议请病理科复核 MMR 免疫组织化学的结果。总之, 对两者检测不一致的患者, 需要谨慎使用 PD-1 单抗单药治疗。

目前对于如何克服原发性耐药并无研究数据。临床上有多种尝试, 例如双免疫治疗、免疫治疗联合常规化疗或者免疫治疗联合抗血管生成治疗等。CheckMate-142 研究显示, PD-1 抗体联合 CTLA-4 抗体后线治疗 ORR 显著高于 PD-1 单抗单药治疗 (51% 比 31%); 而一线治疗双免疫治疗 ORR 高达 69%, 完全缓解率达 13%, 显著高于其他 PD-1 抗体单药治疗的研究^[12]。因此, 推测双免疫治疗可能对部分原发性耐药的患者可能有效。

化疗联合免疫治疗是另一个临床常见的尝试, 对部分肿瘤负荷非常大的患者, 免疫治疗单药起效之前存在肿瘤进展的风险。因此, 联合化疗有可能帮助或者降低早期肿瘤进展的风险, 为免疫治疗起效争取宝贵的时间。值得注意的是, 目前并没有一项临床研究证实, 化疗联合 PD-1 抗体较单药免疫治疗能显著提高疗效。因此, 联合治疗不应该广泛应用于所有的 MSI-H 患者。

如何克服继发性耐药是提高 MSI-H mCRC 疗效的另一个关键问题。常用的克服继发性耐药的方法包括更换化疗方案、联合其他免疫疗法、联合抗血管生成以及局部治疗(手术、放疗、介入)等。其中, 局部治疗的及时应用有可能有效消除局灶性耐药病灶, 为患者获得无瘤状态提供机会。因此, 进行免疫治疗时, 应该密切监测疗效, 当病灶未能继续

缩小时、或者出现局限性的进展时, 应该评估是否有局部治疗的可能。及早的局部治疗能有效地消除继发耐药病灶。

四、早中期 MSI-H 结直肠癌免疫治疗进展

免疫治疗的疗效与患者自身的免疫状态密切相关。理论上, 更早使用免疫治疗可能获得更好的疗效。NICHE 研究发现, 20 例早中期 dMMR 患者使用 PD-1 抗体联合小剂量 CTLA-4 单抗新辅助治疗 6 周后, 所有的患者都取得肿瘤部分缓解, 95% 的患者取得重大病理缓解(残余肿瘤 $\leq 10\%$), 60% 的患者取得 pCR, 疗效显著优于晚线一、二线治疗^[11]。本团队一项小样本的研究也显示, 8 例局部晚期或转移性结直肠癌, PD-1 抗体新辅助治疗后所有患者都取得部分缓解, 7 例接受手术, 5 例获得 pCR, 1 例取得临床完全缓解(clinical complete response, cCR)接受等待观察^[13]。2022 年, 国内邓艳红团队的 PICC 研究发现, 34 例 dMMR 或 MSI-H 的局部进展期结直肠癌患者, 特瑞普利单抗联合塞来昔布组患者的 pCR 率高达 88%, 特瑞普利单抗单药治疗组的 pCR 率为 65%^[14]。这些研究虽然样本量不大, 但是总体结果非常一致, 均显示了新辅助免疫治疗在 MSI-H 人群的惊人效果。

尽管新辅助免疫治疗疗效惊人, 但值得注意的是, 这类患者本身手术即可取得非常好的疗效, 免疫治疗存在一定的终身毒性甚至致死性毒性, 因此, 应该严格把握新辅助免疫治疗的适应证。新辅助免疫治疗对肿瘤巨大、手术难度高、预计难以达到满意切缘、需要联合脏器切除或者需要牺牲重要脏器(例如肛门)的患者, 具有显著意义。对普通 T₃、T_{4a} 期结直肠癌患者, 中等难度手术、预计能获得满意手术切缘者, 进行新辅助免疫治疗应该仔细权衡利弊。

五、MSI-H 结直肠癌免疫治疗应用场景的拓展

1. 器官保留: 新辅助免疫治疗在 MSI-H 结直肠癌中的显著疗效, 为其进一步应用拓展提供了坚实的基础。传统的等待观察策略是指局部进展期直肠癌新辅助放化疗后获得 cCR 的患者不接受传统的根治性手术, 而接受密切的观察随访, 当肿瘤出现再生长时再行补救性手术。经过十多年的发展, 直肠癌放化疗后 cCR 患者接受等待观察的疗法, 已经被广泛接受。尽管目前新辅助免疫治疗后 cCR 接受等待观察非手术疗法仅有少数的报道, 但从新辅助免疫治疗获得的极高 pCR 率以及免疫治疗一旦有效, 获益持久的特点看, 新辅助免疫治疗后获

得 cCR 的患者是理想的等待观察人群。

2. 功能保留:值得关注的是,新辅助免疫治疗对患者括约肌功能、生育、性功能及膀胱功能等方面的影响显著低于传统放化疗。因此,对于优势人群,新辅助免疫治疗是非常值得期待的策略。因此,在临床实践中,应该将免疫治疗后等待观察疗法作为重要的治疗选择。特别是对以下几种情况的患者,经免疫治疗后获得 cCR 可以考虑选择等待观察疗法:(1)对于手术可能产生明显的功能影响,如中低位直肠癌;(2)创伤大、并发症发生率高的手术,例如 T_{4b} 期患者需要联合脏器切除(胰十二指肠切除等);(3)高龄或伴有基础疾病难以耐受手术的患者。

另一方面,多数研究显示,MSI-H 患者不仅对氟尿嘧啶不敏感,而且对结直肠癌最经典的辅助和新辅助方案奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物的有效率也较低。FOX TROT 研究结果也证实,MSI-H 患者对奥沙利铂和氟尿嘧啶方案的新辅助化疗方案反应不良,MSI-H 患者肿瘤无退缩比例高达 73.6%,而 MSS 患者只有 26.6%^[15]。因此,对于 MSI-H 患者,应该避免用奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物进行新辅助化疗。由此可见,在治疗前明确患者的 MSI 状态非常重要。但问题的关键是,直肠癌患者 MSI-H 仅占有 MSI-H 患者的 20% 左右,即占总体结直肠癌人群的 1%~3%^[16-18]。因此,对所有患者进行检测不符合成本效益原则。在临床中,我们有一些线索可以初步筛选 MSI-H 可能性高的患者进行检测,例如有典型的结直肠癌或子宫内膜癌家族史、年轻患者(<40 岁)、肿瘤巨大等特点提示 MSI-H 可能性高。

综上所述,新辅助免疫治疗对 MSI-H 优势人群显示出非常出色的效果,可获得较高的 pCR 和 cCR 率。对有强烈保肛意愿的 MSI-H 患者,新辅助免疫治疗后严格评价为 cCR 者,等待观察策略为部分中低位直肠癌提供了保全括约肌功能及改善长期生存质量的机会。

六、值得期待的临床研究

结直肠癌领域辅助免疫治疗的研究也正在如火如荼地开展,POLEM 研究旨在研究术后标准化疗对比术后标准化疗联合 PD-1 抗体在 III 期 dMMR 或 MSI-H 结肠癌患者、或 POLE 突变的患者中的疗效,目前还在招募中^[19]。ATOMIC 研究同样是比较 FOLFOX 方案±阿替利珠单抗在 III 期 dMMR 或 MSI-H 结肠癌辅助治疗中的作用^[20]。这两项研究设计的不足之处在于:(1)研究设计时间较早,研究者不知道 PD-1

抗体单药的疗效能否完胜传统的化疗联合靶向;(2)两个研究的试验组均采用了化疗联合靶向的方案,但是化疗联合靶向在 MSI-H 结直肠癌中并无确切的疗效证据。本团队牵头的一项研究针对上述两项研究的不足,结合 KEYNOTE-177 研究最新的研究成果,正在开展一项 PD-1 抗体单药对比传统化疗治疗 III 期 dMMR 或 MSI-H 结肠癌的研究。这些研究结果都非常值得期待。

利益冲突 本文作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): abstr103. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.103.
- [4] Overman MJ, Lonardi S, Wong K, 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.
- [5] 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.
- [6] Cohen R, Hain E, Buhard O, et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): 551-555. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4942.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability - high / mismatch repairdeficient (MSI - H / dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): two-year clinical update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 4):S11. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.11.
- [13] 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.
- [14] Hu H, Kang L, Zhang J, 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.
- [15] Seligmann JF. FOxTROT: Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15):abstr4013. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4013.
- [16] Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1261-1270. DOI:10.1200/JCO.2010.30.1366.
- [17] Samowitz WS, Curtin K, Wolff RK, et al. Microsatellite instability and survival in rectal cancer [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(9):1763-1768. DOI:10.1007/s10552-009-9410-3.
- [18] Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al. The clinical features of rectal cancers with high - frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males [J]. *Cancer Lett*, 2004, 216(1):55-62. DOI:10.1016/j.canlet.2004.07.017.
- [19] Lau D, Kalaitzaki E, Church DN, et al. Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidine - based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(1):e000638. DOI:10.1136/esmoopen-2019-000638.
- [20] Sinicrope FA, Ou FS, Zemla T, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer and deficient mismatch repair (ATOMIC, Alliance A021502) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15):abstr e15169. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15169.

·读者·作者·编者·

本刊对利益冲突声明的要求

投稿时作者需提交利益冲突公开声明表,具体说明各种经济的和非经济的利益关系。作者对所提供的利益冲突公开声明的真实性负责,通信作者负责利益冲突公开声明表的签署。若所有作者认为不存在实际的或潜在的利益冲突,应在文末声明“所有作者声明无利益冲突”。