·述评·

结直肠癌新辅助免疫治疗的应用现状以及争议和挑战

武爱文 李英杰

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心三病区 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com

【摘要】 新辅助治疗在直肠癌、局部进展期结肠癌和可切除的转移性复发性结直肠癌中应用广泛。错配修复缺陷(dMMR)和微卫星高度不稳定(MSI-H)结直肠癌能从免疫检查点抑制剂治疗中获益,有望进一步提高以放化疗为基础的传统新辅助治疗效果。本文在综述免疫治疗(着重于免疫检查点抑制剂)现状的同时,分析了其用于新辅助治疗的机遇,包括dMMR结直肠癌对传统治疗敏感性差,早期肿瘤机体免疫应答好,免疫检查点抑制剂治疗不良反应可预期和可控制,结直肠癌患者尚有不断增长的多样化诉求需被满足等。同时分析了目前面临的争议和挑战,指出未来应探索的方向,包括积极筛选获益人群、探索疗效预测标志物、优化新辅助免疫治疗的模式、关注疗效评估及新的治疗终点等。应围绕治疗目标,有效、适度、精准地进行新辅助治疗。重视临床研究的规范性和安全性,关注患者的利益和法律伦理诉求,是保障医疗安全、提高治疗效果的前提和基础。

【关键词】 结直肠癌; 新辅助治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡蛋白-1

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)

Current status, controversy and challenge in the neoadjuvant immunotherapy of colorectal cancer

Wu Aiwen, Li Yingjie

Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Wu Aiwen, Email: wuaw@sina.com

【Abstract】 Neoadjuvant therapy for colorectal cancer is widely used in rectal cancer, locally advanced colon cancer, and resectable metastatic and recurrent colorectal cancer. Mismatch repair deficient (dMMR) and microsatellite instablity-high (MSI-H) colorectal cancer patients who benefit from the efficacy of immune checkpoint inhibitors are expected to further improve the efficacy of traditional neoadjuvant therapy based on radiotherapy and chemotherapy. In this paper, the current status of immunotherapy (with emphasis on immune checkpoint inhibitors) is elucidated, and the opportunities of its application in neoadjuvant therapy are analyzed, including poor sensitivity of dMMR tumors to traditional therapy, good immune response of early tumors, predictable, manageable and controllable toxicity of immune checkpoint inhibitors. Colorectal cancer patients have growing and diverse needs to be met. Current controversies and challenges are analyzed, and the future directions are pointed out, including active screening of benefit

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211219-00510

收稿日期 2021-12-19 **本文编辑** 万晓梅

引用本文:武爱文,李英杰. 结直肠癌新辅助免疫治疗的应用现状以及争议和挑战[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022,25(3):185-192. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211219-00510.

groups, exploration of efficacy prediction markers, optimization of neoadjuvant immunotherapy models, attention to efficacy evaluation and new therapeutic endpoints. Neoadjuvant therapy should be effective, moderate and accurate based on the treatment target. It is the prerequisite and basis to guarantee medical safety and improve therapeutic effect to attach importance to the standardization and safety of clinical research and to pay attention to patients´ interests and legal and ethical demands.

【Key words】 Colorectal cancer; Neoadjuvant treatment; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Programmed death-1(PD-1)

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

新辅助治疗是针对可手术切除肿瘤患者的术前治疗，其可能优势包括使肿瘤缩小、清除微转移灶、降低手术难度、减少术后复发和改善患者预后[1]。越来越多的研究认为，新辅助治疗的应用可获得较直接手术联合辅助治疗更好的肿瘤学结局[2-4]。结直肠癌的新辅助治疗多集中在直肠癌，在局部进展期结肠癌和可切除的转移性复发性结直肠癌中应用也较多，传统的新辅助治疗手段包括化疗、放疗、靶向治疗以及联合治疗等。直肠癌的新辅助治疗目前以放疗为基础，联合化疗药物；结肠癌和可切除的转移性结直肠癌新辅助治疗多以药物为主，包括化疗药物和靶向药物等[5]。结直肠癌单纯化疗的客观缓解率(objective response rate，ORR)为40%，病理完全缓解(pathological complete response，pCR)率为5%，联合放化疗的pCR率为10%~15%[6-7]。近期有研究发现，错配修复缺陷(mismatch repair deficient，dMMR)患者对常规治疗抵抗。针对结肠癌新辅助治疗的FOxTROT研究亚组数据表明，dMMR组结肠癌新辅助化疗的有效率仅4.7%，其中73.6%的患者肿瘤病理检查未观察到肿瘤退缩[8]；dMMR和微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high，MSI-H)肿瘤占结直肠癌的15%~20%，具有免疫原性高、肿瘤微环境淋巴细胞浸润性强、预后好和对常规放化疗抵抗等特点[9]。美国国家癌症数据库的回顾性研究提示，经过新辅助放化疗的MSI阳性直肠癌患者，术后pCR率显著低于MSI阴性组(5.9%比8.9%，P=0.01)[10-11]。但近年研究显示，此类人群对免疫检查点抑制剂疗效较好。2015年，KEYNOTE-016研究(NCT01876511)首次发现，dMMR或MSI-H转移性结直肠癌能从程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1，PD-L1)单抗免疫治疗中显著获益[12]。上述情况表明，传统新辅助治疗的疗效尚需进一步提高，而免疫治疗有可能改善原效果不佳的部分结直肠癌患者结局。

基于以上两点，可以看出，新辅助免疫治疗有望在未来得到更为广泛的应用。但实际上，免疫治疗用于结直肠癌的新辅助治疗数据尚少，亦存在较多争议。不过，相关的研究及探索正在蓬勃开展，相较于面临的困难而言，机遇远远大于挑战。本文将在综述现有结直肠癌新辅助免疫治疗研究现状的同时，对面临的争议和挑战进行分析，或有助于今后的研究。

一、新辅助免疫治疗的应用现状

免疫系统是通过T细胞受体(T cell receptor，TCR)结合肽及Ⅰ类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex，MHC)识别自我成分，TCR位于T细胞表面，Ⅰ类MHC分子是包括肿瘤细胞在内的所有细胞都表达的。但仅TCR识别肽和Ⅰ类MHC分子复合体不足以激活T细胞，TCR-MHC信号通路会受到肿瘤细胞释放的信号调节，可作为共刺激信号，也可能是共抑制信号，以期逃避免疫细胞的攻击[13]。免疫检查点抑制剂是通过阻断T淋巴细胞与抗原呈递细胞之间抑制性信号通路、激活肿瘤特异性T细胞的抗肿瘤作用，从而实现抗肿瘤的目标；其主要靶点包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、PD-1或PD-L1、B或T淋巴细胞衰减因子、T细胞活化的含V区免疫球蛋白抑制物、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3等[14]。目前应用较为广泛的是，针对PD-1或PD-L1的免疫检查点抑制剂。

免疫检查点抑制剂的疗效最早在转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌中被证实[15-16]。突变谱检测发现，免疫治疗疗效与肿瘤突变负荷(tumor mutational burden，TMB)有关，肿瘤高突变负荷(TMB-high，TMB-H)的Ⅰ类MHC分子可产生更多的肽类新抗原，被识别为“非我”，从而触发T细胞激活和杀伤

肿瘤细胞[17]。遗憾的是,2010年开始尝试用于直肠癌,一期研究结果未显示有效,但意外发现1例dMMR且MSI-H结直肠癌患者获得长时间的完全缓解[18-19]。2015年,Le等[12]报道免疫治疗对于MSI结直肠癌可取得较高ORR,从而开启了结直肠癌免疫治疗的新时代。此后的CheckMate-142和KEYNOTE-177等研究,分别探索了dMMR或MSI-H转移性结直肠癌后线及一线治疗的价值[20-22]。CheckMate-142研究纳入了76%二线及以上化疗和(或)靶向治疗后的人群,ORR和疾病控制率(disease control rate,DCR)仍分别高达69%和84%,完全缓解率为13%[20]。KEYNOTE-177研究中位随访32.4个月的结果显示,帕博利珠单抗单药组的疾病无进展生存期(progression-free survival,PFS)(16.5个月比8.2个月)以及生活质量均优于化疗组[21]。据此,美国FDA批准帕博利珠单抗作为MSI-H进展期结直肠癌的一线治疗方案[23]。

dMMR或MSI-H转移性结直肠癌的治疗结果极大地鼓舞了免疫治疗在术前治疗中的探索。其中具有代表性的是来自荷兰的NICHE研究,该研究的20例dMMR肿瘤患者均观察到病理缓解,其中19例肿瘤残留≤10%,12例达到pCR;在15例pMMR肿瘤患者中,仍有4例(27%)显示出病理反应[24]。Voltage研究探讨了局部晚期直肠癌行长程同步放化疗后予以纳武利尤单抗的新辅助免疫治疗,dMMR组的pCR率达到60%[25]。国内邓艳红团队的PICC研究的PD-1单抗单药组pCR率为65%,特瑞普利单抗联合塞来昔布组pCR率高达88%[26]。综上不难看出,dMMR或MSI-H结直肠癌患者接受新辅助免疫治疗可获得较高的pCR率,也提示术前单用免疫治疗即可达到高效、安全和省时的结果。

与dMMR或MSI-H结直肠癌相比,pMMR或微卫星稳定(microsatellite stability,MSS)肿瘤免疫治疗效果欠佳。近年对如何提高其疗效开展了诸多探索,联合放化疗的策略成为研究探索的热点。VOLTAGE研究对局部进展期直肠癌患者术前放化疗后序贯5周期Opdivo药再行手术切除,30%的患者达到pCR,生物标志物分析发现,PD-L1≥1%、$CD8^+$淋巴细胞与$CD45RA^-FoxP3^+$的效应T调节细胞(eTreg)比值($CD8^+$/eTreg)≥2的患者pCR率可高达83%[25]。笔者团队对24例pMMR高危局部进展期直肠癌采用联合免疫治疗的全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy,TNT),中位随访11个月,结果显示:3例临床完全缓解(clinical complete response,cCR)并接受等待观察,接受手术患者的主要病理学反应率为50.0%(10/20),其中30.0%的患者达到pCR,*RAS*或*RAF*野生型且为分化型腺癌患者的完全缓解率高达56.3%[27]。短程放疗联合免疫治疗和(或)化疗研究相对较多,但效果不尽一致。Lin等[28]报道了26例pMMR患者接受短程放疗联合卡瑞丽珠单抗和CapeOx方案(奥沙利铂、卡培他滨)的pCR率为46.2%。从现有不多的研究数据看,联合免疫治疗后,pMMR患者的pCR率最高可达46.2%,似乎联合放疗后较之单纯放疗的pCR率有较大幅度的提高。

二、结直肠癌新辅助免疫治疗的机遇

1. 早期dMMR肿瘤机体免疫应答好:结直肠癌的新辅助治疗以传统放化疗为主,尤其是直肠癌;结肠癌的新辅助治疗研究及应用较少,目前以化疗及靶向治疗为主。现有研究提示,dMMR结直肠癌患者对放化疗、靶向治疗效果不尽理想。无独有偶,胃癌术后辅助化疗的研究也发现,dMMR患者接受辅助化疗后反而有损患者生存结局[29]。dMMR肿瘤术前存在较多表达免疫检查点抑制剂靶标的细胞,接受免疫治疗时大量的肿瘤抗原有助于激活大量肿瘤浸润淋巴细胞,引发持久的抗肿瘤效应。术前诱导的系统性免疫反应可使机体产生长期免疫记忆,预防肿瘤复发,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[30]。肺癌研究显示,一期非小细胞肺癌肿瘤组织已经存在免疫抑制环境,肿瘤微环境随着疾病的进展进一步发生免疫抑制性变化,肿瘤早期免疫微环境更有利于T细胞浸润并杀伤肿瘤细胞,新辅助免疫可在早期建立免疫记忆,有助于消除微小转移灶,所以越早应用免疫治疗可能获益越大[31-33]。CheckMate-159研究显示了单药Nivolumab治疗非小细胞肺癌的有效性,让我们更加理性、更加全面客观地看待新辅助免疫治疗,也为新辅助免疫治疗应用于消化系统肿瘤提供了参考[34]。

2. 免疫检查点抑制剂治疗不良反应可预期和控制:随着免疫治疗在肿瘤领域的广泛应用,对其安全性的研究数据越来越多。总体看,免疫治疗的安全性是可接受、可预期、可控制的。免疫治疗、尤其是目前常用的免疫检查点抑制剂包括PD-1、PD-L1、CTLA-4的抗体,不良反应可表现为皮肤、内分泌、胃肠道和心脏毒性等。上述不良反应通常在最初

8~12周出现，皮肤表现多为首发。相比于传统放化疗，免疫治疗的罕见并发症值得关注，包括神经系统、变态反应系统、肾脏和眼部等不良反应[32-33]。结直肠癌免疫治疗的不良反应中，KEYNOTE-177研究报告的常见不良反应包括腹泻、疲乏、恶心、食欲减退、脱发等，3级及以上的不良反应占22%，免疫相关不良反应包括甲状腺功能低下、结肠炎、甲亢、肺炎和肾上腺功能不全等，3级及以上不良反应占9%[21]。整体看，免疫治疗安全性优于单纯化疗[22]。不少学术组织相继发布了免疫治疗相关不良反应的规范和指南，为临床使用保驾护航[35-36]。因此，结直肠癌领域中可采用新辅助治疗的场景均有免疫治疗发挥作用的空间，安全性无疑是最好的前提和保障。

3. 结直肠癌患者的需求：传统结直肠癌治疗虽然取得了很好的效果，但仍有很多未被满足的需求，包括转移性结直肠癌的生存诉求、低位直肠癌的保肛诉求、中高位直肠癌的生活质量诉求。转移性结直肠癌即便转化治疗后接受R_0切除，术后复发风险仍然很高。KEYNOTE-177研究显示，dMMR或MSI-H的结直肠癌患者接受帕博利珠单抗后，可获得长期的疾病缓解，即便dMMR人群占比相对较少，但仍为其转化治疗和新辅助治疗提供了新的机会[21]。低位直肠癌中有20%~30%的患者无法保肛，60%以上的患者直肠癌切除术后有中度及以上的前切除综合征[37-38]。传统新辅助治疗的pCR率不足20%，接受等待观察及非手术治疗的机会较小，但dMMR人群单纯免疫治疗pCR率高达60%，这为低位直肠癌非手术治疗的开展注入了新的动力和强心剂[20-22]。因此，常规筛查MMR和MSI状态结合TNT等治疗模式，提高pMMR和MSS患者的疗效是当务之急。虽然，结肠癌患者对生活质量的诉求不如直肠癌迫切，但因其dMMR人群显著高于直肠癌，因此从改善生存、抑或避免或减少手术创伤方面，仍有很大的治疗需求。

三、结直肠癌新辅助免疫治疗面临的争议和挑战

1. 现有生物标志物预测免疫治疗疗效尚不理想：并非所有患者都能从免疫治疗中获益，故筛选免疫治疗的疗效预测生物标志物将显得尤为重要。近年研究较多的包括MSI-H、PD-L1过表达、TMB-H、*POLE*或*POLD1*基因突变等。需要注意的是，本文讨论的仅限于免疫检查点抑制剂。

dMMR和MSI-H是公认的免疫检查点抑制剂疗效预测标志物，也是第一个泛瘤种的免疫治疗疗效标志物。MMR检测是目前临床中应用最为广泛的检查方法，主要检测MLH1、MSH2、MSH6和PSM2四个蛋白的表达情况。MSI状态的检测方法包括PCR和二代测序（next-generation sequencing，NGS）两种方法。KEYNOTE-028研究提示，PD-L1的表达水平不能预测结直肠癌免疫治疗效果[39]；KEYNOTE-016研究中帕博利珠单抗单药在MSS或pMMR队列中有效率为0[12]。免疫单药对MSS或pMMR表型患者的治疗效果与PD-L1表达状态无关。现有证据表明，PD-L1表达无法预测结直肠癌的免疫治疗价值，无论是近期肿瘤退缩还是远期结局[39]。

TMB在多个实体瘤中被证实是免疫检查点抑制剂疗效预测指标，且独立于MSI状态和PD-L1表达。TMB越高，肿瘤免疫原性越强，对免疫检查点抑制剂的免疫应答更容易。但在结直肠癌中，TMB与免疫治疗疗效的关系研究较少，且研究样本量小。TMB与MSI、*POLE*或*POLD1*基因突变等有密切关系，关于TMB的阈值仍存在较多争议，*POLE*和*POLD1*基因突变可作为泛癌种免疫治疗疗效预测的独立生物标志物，也是预后不良的标记物。*POLE*和*POLD1*在47 721例不同肿瘤类型患者中的的突变频率分别为2.79%和1.37%，在非黑色素瘤皮肤癌（16.59%）、子宫内膜癌（14.85%）、黑色素瘤（14.73%）、结直肠癌（7.37%）和膀胱癌（7.21%）中突变率较高，在肺癌、宫颈癌和胆管癌中的突变率也超过5%[40]。针对实体瘤患者进行的多因素分析证实，*POLE*和（或）*POLD1*突变可作为预测免疫治疗获益的独立指标，需要注意的是，26%的患者合并MSI-H，去除这部分患者后仍有显著生存获益[40]。即便是获得共识的dMMR或MSI-H，仍存在一定异质性，反映为免疫治疗疗效的不一致性。目前所有的疗效预测标志物中，均存在检测方法、结果判断和技术平台的不一致性，加之肿瘤的异质性，或可部分解释免疫治疗疗效预测的不理想。

2. MSS或pMMR结直肠癌的异质性或导致免疫治疗效果欠佳：如前所述，如何提高MSS或pMMR患者的治疗效果是最大的挑战。MSS结直肠癌是一个异质性较强的群体。2015年，Guinney等[41]提出结直肠癌的分子分型（CMS分型），直肠癌多为CMS2型和CMS4型。CMS2型结直肠癌的主要特征是Wnt信号通路和*TP53*基因高频突变，符合“*APC*基因突变-腺瘤-*TP53*基因突变-腺癌”的经典模型，

此型预后相对较好。CMS 4型常有上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关基因的上调、血管生成、TGF-β信号通路及间质重建通路的激活,并表现出高复发性和更低的存活率;主要特征为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)浸润,肿瘤组织中也有大量的炎性细胞浸润,如Treg细胞、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、单核细胞和Th17细胞等,肿瘤细胞可诱导CAF产生大量的IL-6[37]。随着肿瘤部位向远端移动,CMS 1型和CMS 3型减少,而CMS 2型增多[42]。

不同分型的结直肠癌,其肿瘤微环境也具有不同特点,2016年Becht等[43]报道CMS2型和CMS3型没有明显淋巴和髓细胞浸润特征,且*MHC I*基因表达较差;而CMS1型和CMS4型虽都表现出显著淋巴细胞和单核细胞标记物的过表达,但CMS1型表现为细胞毒性淋巴细胞特异性基因的过表达,而CMS4型则表现为炎性改变、血管生成和免疫抑制,且该特征在乳腺癌、卵巢癌、肺癌和肾癌中也有发现。故CMS2型被称作免疫沙漠型,CMS4型被称作免疫豁免型。Thorsson等[44]提出的免疫分型依据巨噬细胞及淋巴细胞浸润情况、Th1和Th2细胞的比例、肿瘤间的异质性、非整倍体、肿瘤新抗原的负荷、细胞整体的增殖情况、免疫调节基因的表达情况以及患者的预后。2019年,Soldevilla等[45]对CMS分型和免疫分型的相互关系进行了研究,未发现免疫沉默型,以创伤愈合型(77%)和IFN-γ型(17%)为主,分别分布于CMS2型(占91%)和CMS1型(53%)。CMS2、3、4型均以创伤愈合型为主,其主要特征是血管生成相关基因表达增高、增殖活跃、Th1/Th2比值低,其中CMS2型中可占91%。研究还发现,即便在左半结肠中亦有差异,直肠和乙状结肠癌*TP53*突变较多,MSI-H以及*PIK3CA*、*BRAF*和*CTNNB1*突变减少,反映出肿瘤微环境和肠道微环境有密切关系[42]。不仅如此,肠道菌群似乎也与CMS分型有关,CMS1型结直肠癌梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌富集,CMS2型藜属和普雷沃氏菌属较多富集,CMS3型拟杆菌较多,而CMS4型尚无明确结论[46]。因此,MSS直肠癌仍然是异质性非常强的群体,无论是肿瘤细胞的基因突变谱、肿瘤微环境的免疫表型还是肠道菌群,提示同样肠道环境下个体间也存在差异,这也可能成为接受免疫治疗后不同治疗反应的生物学基础。

3.结直肠癌新辅助治疗联合免疫治疗最佳模式亟待探索:NICHE研究中,接受CTLA-4+PD-1单抗治疗的dMMR患者pCR率可以达到60%,Voltage研究中dMMR患者pCR率也是60%,这两项研究虽然dMMR直肠癌样本例数较少,但这两项研究的pCR率均提示dMMR直肠癌患者可以豁免放疗、单独使用免疫治疗[24-25]。针对pMMR或MSS直肠癌患者单独使用免疫治疗的效果较差,目前的临床策略多为联合化疗、放疗(包括短程和长程)和靶向治疗药物等,如Voltage[25]、NRG-GI002[47]、武汉协和医院[28]的研究均为联合放疗及免疫检查点抑制剂,所不同的是放疗的类型及放化疗的组合各异。目前,单纯化疗联合PD-1或PD-L1抑制剂的研究尚少。北京大学肿瘤医院李英杰等[27]报道,对高危局部进展期直肠癌,分别完成化疗联合免疫治疗、放化疗联合免疫治疗的16例和4例患者中,ypCR率分别为37.5%(6/16)和50%(4/8)。一项来自中东地区的多中心临床研究第一阶段报告结果显示,13例患者接受短程放疗(5 Gy×5),然后接受化疗mFOLFOX6(氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙)联合PD-L1抑制剂Avelumab(10 mg/kg,每2周1次,6周);12例接受TME手术的患者术后pCR率为25%,另外1例由于疾病进展而退出[48]。总体来看,目前研究样本量较少,尚不能得出明确的结论,可能与放疗的加入、免疫治疗的类型和入组人群的特征(包括MSI或MMR状态、瘤负荷等)有关。新辅助治疗对肿瘤局部的免疫微环境会产生复杂的免疫反应,其结果并非完全的免疫刺激或免疫抑制,在联合治疗的过程中,会在杀伤肿瘤细胞的同时产生免疫抑制,而免疫微环境也发生了一些关键事件,如免疫刺激细胞因子如IL-γ的变化、DC细胞成熟及活化、M2巨噬细胞增加以及$CD8^+$T细胞募集和刺激等,均提示如能克服免疫抑制的微环境,放化疗具有启动潜在抗肿瘤免疫反应的潜能[49-51]。总之,联合免疫治疗的直肠癌新辅助治疗方兴未艾,尚需要更多的临床研究和病例加以证实。

4.直肠癌新辅助治疗后的治疗终点及评估:免疫治疗用于直肠癌新辅助治疗的初衷还是进一步提高传统新辅助治疗模式的效果。如前文所述,新辅助疗效欠佳的部分患者属于dMMR或MSI-H类型,恰好是免疫治疗的优选人群,有望替代传统的新辅助放化疗;对于pMMR或MSS直肠癌患者,加入免疫治疗有望提高肿瘤退缩率、深度及持续缓解时间

以及ypCR率。所以，整体看，免疫治疗为直肠癌新辅助治疗的个体化治疗开辟了一条新路。

近年来，器官保留成为直肠癌新辅助治疗的新终点，包括接受非手术治疗（等待观察）和局部切除者。对传统放化疗后直肠癌病灶的评估手段包括直肠指诊、内镜检查、MR检查、血液肿瘤标志物检查等。评估达到cCR或近cCR的患者，可考虑在密切随访的前提下进行等待观察，对有明确肿瘤残留的患者，建议尽早进行根治性手术。与放化疗及靶向治疗不同，免疫新辅助治疗的特点之一是影像学与病理评估结果可能差异很大。由于免疫细胞浸润等原因，很多患者影像学上并没有观察到肿瘤缓解，而是维持稳定甚至有些增大，但病理检查会发现大量坏死。Colle等[52]报告共纳入123例MSI或dMMR转移性结直肠癌患者，中位随访22.3个月，29%的患者出现RECIST 1.1界定的影像学疾病进展，且61.1%（22/36）发生在前3个月，29例继续进行免疫治疗；12例为假性进展，占最初影像学进展的52%，中位发生时间为5.7周，其中8例有肿瘤退缩；3个月后无假性进展。单药PD-1假性进展发生率为14.8%，PD-1联合CTLA-4单抗发生率4.8%[52]。有系统综述显示，iRECIST标准相比RECIST 1.1对ORR及DCR无显著影响，对生存终点影响也很小[53]。这就提示，目前的影像学评价标准或评价方式亟待改进，在免疫治疗的临床研究设计中需要关注相关问题。

四、展望

总之，我们应该充分认识到免疫治疗在未来结直肠癌新辅助治疗中的广阔应用前景。但需要关注如下几点：（1）推动结直肠癌治疗前的MMR或MSI状态检测，尤其是联合临床特征、家族史及影像学特征的针对性检测，避免漏掉免疫治疗的获益人群。目前建议采用的方法应以免疫组织化学为基础，PCR及毛细管电泳法为标准，适度结合NGS检测。（2）加快对免疫治疗在新辅助治疗、转化治疗领域的临床研究，扩大样本，验证其临床效果，筛选获益人群。可预期的结果是完全缓解率（包括pCR和cCR）的进一步提高，未来稳定突破50%是有很大机会的。当然，对采用的联合治疗手段、顺序、种类和组合等均需要长时间、多层次的探索，严谨的临床研究设计是非常必要的。（3）应关注除免疫检查点抑制以外的其他治疗手段的进展，包括CAR-T治疗、细胞治疗和疫苗等的进展。至关重要的一点是，应围绕着治疗目标，而治疗目标需要由患者、医生及家属共同决策制定，有效、适度、精准是重要方向。在探索的同时，重视临床研究的规范性、安全性，关注患者的利益和法律伦理诉求，是保障医疗安全、提高治疗效果的前提和基础。

综上，免疫治疗带来的高pCR率提示我们，未来的肿瘤治疗有可能像结核病治疗，从无药可治到手术切除、再到目前的药物治疗，由于多可治愈，可能将是又一个里程碑式的跨越。我们从dMMR或MSI-H这类肿瘤患者中看到了这种可能，如果单纯药物，无论注射、贴敷还是口服，即可达到肿瘤治愈；或者联合局部治疗，能达到器官保留和功能保护，将不仅仅是一个时代的进步，而是人类与肿瘤斗争史的巨大进步。如今看来，未来存在着很多可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Trimble EL, Ungerleider RS, Abrams JA, et al. Neoadjuvant therapy in cancer treatment[J]. Cancer, 1993, 72(Suppl 11): S3515-S3524. DOI: 10.1002/1097-0142(19931201)72: 11+<3515::aid-cncr2820721619>3.0.co;2-a.

[2] Freedman GM, Coia LR. Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer[J]. Semin Oncol, 1995, 22(6): 611-624.

[3] Ginsberg RJ. Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995, 12(Suppl 2): S33-S40. DOI: 10.1016/s0169-5002(10)80004-2.

[4] Gianni L, Valagussa P, Zambetti M, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer[J]. Semin Oncol, 2001, 28(1): 13-29. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90042-9.

[5] Glimelius B, Oliveira J, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 4): S54-S56. DOI: 10.1093/annonc/mdp128.

[6] De Paoli A, Innocente R, Buonadonna A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal cancer new treatment perspectives[J]. Tumori, 2004, 90(4): 373-378.

[7] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3300-3307. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198.

[8] Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): abstr3504. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.

[9] Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to

neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(13): 3271-3279. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3728.

[10] Tougeron D, Sueur B, Zaanan A, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study[J]. Int J Cancer, 2020, 147(1): 285-296. DOI: 10.1002/ijc.32879.

[11] Hasan S, Renz P, Wegner RE, et al. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: a national cancer database (NCDB) analysis[J]. Ann Surg, 2020, 271(4): 716-723. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003051.

[12] 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.

[13] 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.

[14] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 124-128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line Nivolumab plus low-dose Ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study[J]. J Clin Oncol, 2021(2021-10-12)[2021-12-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637336/. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.[Published onlie ahead of print].

[21] 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.

[22] 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.

[23] Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, et al. FDA approval summary: Pembrolizumab for thefirst-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.

[24] 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.

[25] Inamori K, Togashi Y, Bando H, et al. Translational research of VOLTAGE-A: Efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and consolidation nivolumab in patients with both microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(Suppl 3): abstr100. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.100.

[26] 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.

[27] 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化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.cn441530-20210927-00386.

[28] 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): e003554. DOI: 10.1136/jitc-2021-003554.

[29] Nie RC, Chen GM, Yuan SQ, et al. Correction to: adjuvant chemotherapy for gastric cancer patients with mismatch repair deficiency or microsatellite instability: systematic review and meta-analysis[J/OL]. Ann Surg Oncol, 2021(2021-12-06)[2021-12-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34873658/. DOI: 10.1245/s10434-021-11151-2.[Published online ahead of print].

[30] Keung EZ, Ukponmwan EU, Cogdill AP, et al. The rationale and emerging use of neoadjuvant immune checkpoint blockade for solid malignancies[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7): 1814-1827. DOI: 10.1245/s10434-018-6379-8.

[31] Lavin Y, Kobayashi S, Leader A, et al. Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses[J]. Cell, 2017, 169(4): 750-765. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.014.

[32] Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression[J].

Genes Dev, 2018, 32(19-20): 1267-1284. DOI: 10.1101/gad.314617.118.

[33] O'Donnell JS, Hoefsmit EP, Smyth MJ, et al. The promise of neoadjuvant immunotherapy and surgery for cancer treatment[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(19): 5743-5751. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2641.

[34] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(21): 1976-1986. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078.

[35] Haanen JBAG, Carbonnel 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.

[36] Haanen JBAG, Carbonnel 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.

[37] Paty PB, Cercek A, Crane CH. Reducing the morbidity of rectal cancer treatment[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 940-941. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0181.

[38] Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, (2): CD004323. DOI: 10.1002/14651858.CD004323.pub3.

[39] 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): e189848. DOI: 10.1371/journal.pone.0189848.

[40] Wang F, Zhao Q, Wang YN, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1504-1506. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963.

[41] 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.

[42] Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(5): 1062-1072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2484.

[43] Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16): 4057-4066. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2879.

[44] Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al. The immune landscape of cancer[J]. Immunity, 2019, 51(2): 411-412. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.004.

[45] Soldevilla B, Carretero-Puche C, Gomez-Lopez G, et al. The correlation between immune subtypes and consensus molecular subtypes in colorectal cancer identifies novel tumour microenvironment profiles, with prognostic and therapeutic implications[J]. Eur J Cancer, 2019, 123(2019-11-01)[2021-12-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678770/. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.008.[Published online ahead of print].

[46] Purcell RV, Visnovska M, Biggs PJ, et al. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11590. DOI: 10.1038/s41598-017-11237-6.

[47] Rahma OE, Yothers G, Hong TS, et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1225-1230. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.1683.

[48] Shamseddine A, Zeidan YH, El Husseini Z, et al. Efficacy and safety-in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma[J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1): 233. DOI: 10.1186/s13014-020-01673-6.

[49] Wilkins A, Fontana E, Nyamundanda G, et al. Differential and longitudinal immune gene patterns associated with reprogrammed microenvironment and viral mimicry in response to neoadjuvant radiotherapy in rectal cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): e001717. DOI: 10.1136/jitc-2020-001717.

[50] Seo I, Lee HW, Byun SJ, et al. Neoadjuvant chemoradiation alters biomarkers of anticancer immunotherapy responses in locally advanced rectal cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): e001610. DOI: 10.1136/jitc-2020-001610.

[51] Roxburgh CS, Shia J, Vakiani E, et al. Potential immune priming of the tumor microenvironment with FOLFOX chemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(6): e1435227. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1435227.

[52] Colle R, Radzik A, Cohen R, et al. Pseudoprogression in patients treated with immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high / mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer[J]. Eur J Cancer, 2021, 144(2020-12-11)[2021-12-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316636/. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.009.[Published online ahead of print].

[53] Park HJ, Kim GH, Kim KW, et al. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(1): 120. DOI: 10.3390/cancers13010120.