

热点聚焦——结直肠癌新辅助免疫治疗

裴俊鹏 武爱文

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】 免疫治疗是近年来在结直肠癌领域研究的热点之一。错配修复基因缺陷(dMMR)或微卫星高度不稳定(MSI-H)的结直肠癌患者是免疫治疗的主要获益人群。dMMR或MSI-H结直肠癌患者接受新辅助免疫治疗的缓解率接近100%,其中病理学完全缓解率为60%~67%。新辅助免疫治疗在dMMR或MSI-H结直肠癌,尤其是直肠癌人群的应用前景,在于可获得持续临床完全缓解,以达到器官保留和避免手术以及放疗后对生育能力、性功能、肠道和膀胱功能产生的不良影响。研究表明,部分错配修复基因正常(pMMR)或微卫星稳定(MSS)的结直肠癌患者联合其他治疗手段如放疗、化疗等对新辅助免疫治疗可产生应答。在pMMR或MSS结直肠癌中,优化新辅助免疫治疗方案和寻找有效的疗效预测生物标志物是重要的研究方向。在新辅助免疫治疗中,克服原发和继发性耐药、甄别新辅助免疫治疗的假性进展和超进展是需要关注的临床挑战。本文就新辅助免疫治疗(主要是免疫检查点抑制剂)在结直肠癌中的研究进展、面临的争议与挑战以及未来探索的方向进行了全面的评述,期望为结直肠癌新辅助免疫治疗的发展提供研究思路。

【关键词】 结直肠肿瘤; 新辅助治疗; 免疫治疗; 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);北京大学肿瘤医院科学基金项目(PY202317)

Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer

Pei Junpeng, Wu Aiwen

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】 Immunotherapy has been one of the hot topics in the field of colorectal cancer research in recent years. Patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) are the main beneficiaries of immunotherapy. The response rate of patients with dMMR/MSI-H colorectal cancer receiving neoadjuvant immunotherapy is nearly 100%, of which the pathological complete response rate approximately accounts for 60%-67%. The prospect of neoadjuvant immunotherapy in dMMR or MSI-H colorectal cancer patients, especially in the rectal cancer patients, lies in achieving sustainable clinical complete response so as to achieve organ preservation and avoid adverse effects on reproductive, sexual, bowel and bladder function after surgery and radiotherapy. Studies have shown that part of the colorectal cancer patients of microsatellite stability (MSS) or mismatch repair proficient (pMMR) can respond to neoadjuvant immunotherapy in combination with other treatment methods such as radiotherapy and chemotherapy. In pMMR or MSS colorectal cancer, optimizing neoadjuvant immunotherapy regimens and finding effective efficacy prediction biomarkers are important research directions. In neoadjuvant immunotherapy, overcoming primary and secondary resistance and identifying the pseudoprogression and hyperprogression of neoadjuvant immunotherapy are clinical challenges that require attention. This paper comprehensively reviews the research progress, controversies, challenges and future research directions of neoadjuvant immunotherapy (mainly immune

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221202-00503

收稿日期 2022-12-02 本文编辑 万晓梅

引用本文:裴俊鹏,武爱文.热点聚焦——结直肠癌新辅助免疫治疗[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(1):58-67. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221202-00503.



checkpoint inhibitors) in colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82173156); Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development of Special Funding (ZYLX202116); Science Foundation of Peking University Cancer Hospital (PY202317)

错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR)、微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 肿瘤具有免疫原性高、肿瘤微环境淋巴细胞浸润性强、预后好和对常规放化疗不敏感等特点,是免疫治疗的主要获益人群^[1-2]。自 2014 年以程序性死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 单抗为代表的免疫治疗药物被美国 FDA 批准上市以来,明显地改变了多种恶性肿瘤的治疗策略。随着免疫治疗在结直肠癌中的广泛开展,新辅助免疫治疗在结直肠癌中的研究也成为了当前的热点之一。本文就新辅助免疫治疗,主要是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在结直肠癌中的研究进展、应用价值和前景、面临的争议和挑战以及未来探索的方向进行了全面的评述,期望为结直肠癌新辅助免疫治疗的发展提供研究思路。

一、研究进展

2015 年 ASCO 年会上报告的 KEYNOTE-016 研究结果显示, dMMR 转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 可以从帕博利珠单抗 (Pembrolizumab, PD-1 抑制剂) 单药中获益, 该研究打开了结直肠癌免疫治疗之门, 开启了结直肠癌的免疫治疗时代^[3]。随后, 2016 年在 ASCO 年会上报告的 CheckMate142 研究第一阶段的数据表明, 复发性 dMMR 和 MSI-H mCRC 可以从纳武利尤单抗 (Nivolumab, PD-1 抑制剂) 和伊匹木单抗 (Ipilimumab, CTLA-4 抑制剂) 的联合治疗中获益^[4]。基于该研究, CSCO 指南推荐 ICI 用于 dMMR、MSI-H mCRC 的二、三线治疗^[4-5]。2020 年公布的 KEYNOTE-177 试验, 是目前一线治疗中最重要的临床试验, 证实了帕博利珠单抗治疗可以作为 dMMR 和 MSI-H 结直肠癌的一线标准治疗^[6]。KEYNOTE-177 试验成功地改写了 NCCN 结直肠癌诊疗指南, 同时在国内也获得了 2021 年 CSCO 结直肠癌诊疗指南的一级专家推荐^[5-7]。

随着免疫治疗在 mCRC 的成功应用, 其也在非 mCRC 的新辅助治疗中进行了深入的探索, 尤其是在临床应用的安全性方面, 为新辅助免疫治疗的开展奠定了扎实的基础, 并且取得了令人鼓舞的成果。

(一) 新辅助免疫治疗在 dMMR 或 MSI-H 患者中的研究

1. NICHE-1 研究: 该研究是探索纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于 I~III 期结肠癌新辅助治疗的二期临床研究, 该研究共纳入了 40 例结肠癌患者, 其中 21 例为 dMMR, 19 例为 pMMR, 主要研究终点为安全性和可行性。结果显示, 新辅助免疫治疗的安全性良好, 未出现手术延迟; dMMR 癌患者的缓解率达到 100%, 其中完全缓解的患者占 60%^[8]。NICHE-1 是首次将免疫治疗应用于结肠癌新辅助治疗的研究, 该研究结果表明, 术前进行短期的免疫治疗是安全可行的, 并且可以取得良好的治疗效果而不会对后续的手术治疗带来不利影响。

2. NICHE-2 研究: 该研究纳入了 120 例 dMMR 局部进展期结肠癌 (locally advanced colon cancer, LACC) 患者, 符合研究方案的有 107 例。入组后接受纳武利尤单抗和伊匹木单抗治疗, 并在治疗开始的 6 周内接受手术。结果显示, 该人群的缓解率为 99% (106/107), 主要病理缓解 (major pathological response, MPR) 率为 95% (102/107), 病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率为 67% (72/107)^[9]。该研究为 dMMR 结肠癌患者在新辅助免疫治疗后进入等待观察策略, 进而使患者获得器官功能保留以及避免手术带来的损伤和并发症在内的获益上提供了可能性。

3. MSKCC 研究: 研究纳入了 16 例 dMMR 局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 患者, 予以多斯塔利单抗 (Dostarlimab, PD-1 抑制剂) 单药治疗, 持续 6 个月, 共有 12 例患者完成了治疗。结果显示, 12 例患者均达到了临床完全缓解 (clinical complete response, cCR), 无 1 例接受放疗或手术; 在 6~25 个月的随访期间, 未报告进展或复发的病例和 3 级以上的不良事件^[10]。该研究表明, 经过新辅助免疫治疗后, 这些患者可以进入等待观察策略, 避免了手术和放疗后对生育能力、性健康、肠道和膀胱功能产生的不良影响。随着直肠癌在育龄青年发病率的上升, 该研究也为此人群的治疗提供了新的方向。

4. PICC 研究:该研究纳入了 34 例 dMMR 或 MSI-H 局部进展期结直肠癌患者,并将其随机分为特瑞普利单抗(Toripalimab, PD-1 抑制剂)单药组(17 例)和特瑞普利单抗联合塞来昔布(Celecoxib, COX-2 抑制剂)组(17 例)。结果显示,特瑞普利单抗联合塞来昔布组的 pCR 率高达 88%,特瑞普利单抗单药组的 pCR 率为 65%^[11]。该研究表明,PD-1 抑制剂联合 COX-2 抑制剂的新辅助免疫治疗可以获得更高的 pCR 率,具有更突出的术前治疗疗效,也为这些患者进行器官功能保留和等待观察策略的实施提供了更多的机会,尤其是低位直肠癌患者,可为其创造出更多的保肛机会。

(二)新辅助免疫治疗在 pMMR 或 MSS 结直肠癌中的研究

dMMR 或 MSI-H 患者属于对免疫治疗敏感的“热肿瘤”人群,但是其在结直肠癌中所占的比例仅为 10%~15%,占更大比例的错配修复正常(mismatch repair proficient, pMMR)或微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)的患者属于对免疫治疗不敏感的“冷肿瘤”人群^[12]。由于 pMMR 或 MSS 患者的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)较低且免疫细胞募集不良,导致其对 ICI 的反应不甚令人满意。为了能让免疫治疗惠及更多的结直肠癌患者,探索新辅助免疫治疗在 pMMR 或 MSS 患者中的应用将具有更加广阔的前景。研究者在 pMMR 或 MSS 结直肠癌的新辅助免疫治疗中进行了多种治疗方案的探索,包括在早期结直肠中应用免疫治疗、双 ICI 联合治疗、新辅助放化疗联合免疫治疗、以及靶向药物联合免疫治疗等。

1. 早期结直肠癌的新辅助免疫治疗:在肿瘤的早期,可能由于 T 淋巴细胞的功能受损较少,ICI 可能诱导 T 淋巴细胞增殖^[13],因此 pMMR 或 MSS 早期结直肠癌可能会从新辅助免疫治疗中获益。NICOLE 研究纳入了 44 例未经选择 MMR 状态的早期结直肠癌患者。该研究将患者分为接受纳武利尤单抗单药后行手术治疗的试验组和行直接手术治疗的对照组,研究的终点包括安全性、可行性、病理肿瘤反应、分子的免疫表型研究等^[14]。结果显示,治疗的耐受性良好,试验组中有 70% 以上的患者观察到了肿瘤的降期,2 例 pMMR 且 MSS(其中 1 例达到了 pCR)和 1 例 pMMR 且 MSI-H 患者达到了 MPR。此外,与对照组相比,试验组肿瘤中 CD3+ 和 CD8+ 的 T 淋巴细胞水平和免疫评分更高。该研究表明,

pMMR 早期结直肠癌有可能从新辅助免疫治疗中获益,且肿瘤浸润的 CD3+、CD8+ T 淋巴细胞可以作为预测 pMMR 患者能从免疫治疗中获益的标记物。

2. 双免疫联合的新辅助免疫治疗:双免疫联合治疗具有协同效应,CTLA-4 单抗和 PD-1 或细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)单抗联合使用可以削弱肿瘤免疫逃逸,促进免疫系统杀伤肿瘤细胞,并且具有更高的安全性^[15]。NICHE-1 研究纳入了 15 例 I~III 期的 pMMR 结直肠癌患者,进行了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的新辅助免疫治疗,主要研究终点为安全性和可行性。结果显示,有 27%(4/15)的患者表现出病理反应,其中 3 例具有 MPR,2 例达到了 pCR;而且肿瘤显著地浸润了更多的 CD8+ 且 PD-1+ 的 T 淋巴细胞。研究表明,pMMR 结直肠癌患者可以从双免疫新辅助治疗中获益,该研究为 pMMR 结直肠癌患者的新辅助治疗提供了新的策略。另外,免疫微环境分析表明,T 细胞 CD8+PD-1+ 共表达可能是 pMMR 结直肠癌免疫应答的生物标记物。

3. 免疫联合放化疗的新辅助免疫治疗:放疗与免疫治疗可能存在协同作用,其原理可能是放疗可以诱导肿瘤细胞死亡、释放肿瘤抗原和激活免疫信号,从而促进特异性 T 淋巴细胞的抗肿瘤反应;放疗改变了肿瘤免疫微环境,抑制了肿瘤细胞的免疫逃逸,加强了免疫细胞对肿瘤细胞的杀灭能力;放疗可诱导肿瘤浸润淋巴细胞的聚集和免疫检查点的表达上调,从而提高免疫治疗的敏感性^[16]。VOLTAGE-A 研究纳入了 39 例 MSS LARC 患者,其中 37 例纳入了主要终点分析。该研究在长程同步放化疗结束后予以纳武利尤单抗治疗。结果显示,MPR 率为 38%,pCR 率为 30%。通过后续对新辅助治疗前的肿瘤分析结果显示,PD-L1 肿瘤比例评分 $\geq 1\%$ 患者的 pCR 率为 75%,肿瘤浸润淋巴细胞中观察到 CD8+ T 细胞/效应调节性 T 细胞(CD8+/eTreg)比率 ≥ 2.5 患者的 pCR 率为 78%,而以上两个条件同时满足的 pCR 率为 100%。以上结果表明,免疫联合放化疗的新辅助免疫治疗可增加 pCR 率,且 PD-L1 表达和 CD8+/eTreg 比值升高是 MSS LARC 患者能从该治疗方案中获益的有效预测因子^[17-18]。笔者所在的团队纳入了 24 例 pMMR/MSS 中低位高危的 LARC 患者,采用了 CapeOx 方案(卡培他滨加奥沙利铂)联合信迪利单抗(sintilimab, PD-1 抑制剂)治疗后再进行长程放疗,随后继续 CapeOx 方案

巩固治疗的全程新辅助治疗,最后根据肿瘤评估采取手术切除或等待观察策略。结果显示,20例接受手术的 pCR 率为 30%;未进行手术的 4 例患者中,有 3 例达到了 cCR,另外 1 例因肿瘤保持稳定而拒绝了手术治疗^[19]。研究结果证明,免疫与放化疗联合使用的新辅助治疗对 pMMR 或 MSS 患者具有较高的安全性和有效性。

4. 免疫联合靶向药物的新辅助免疫治疗:抗血管生成的靶向药物可以通过使异常的肿瘤血管系统正常化,增强免疫效应细胞的浸润和抑制免疫抑制细胞的活性,从而使免疫抑制的肿瘤微环境转变为免疫增强的肿瘤微环境,以此提高免疫治疗的响应能力^[20]。REGONIVO 是一项 Ib 期试验,纳入了 25 例结直肠癌患者,其中 24 例为 pMMR 或 MSS,1 例为 dMMR 或 MSI-H,以检查纳武利尤单抗和瑞戈非尼(Regorafenib)联合用药的安全性和有效性。结果显示客观缓解率(objective response rate, ORR)为 36%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为 7.9 个月,1 年 PFS 和总体生存期(overall survival, OS)分别为 41.8% 和 68.0%^[21]。该研究说明,免疫联合抗血管生成的药物可以提高抗肿瘤活性,为患者带来生存获益。目前也有研究在探索免疫联合靶向药物在 LARC 新辅助治疗中的

效果。REGINA 研究拟纳入 60 例中危 LACC 患者,进行瑞戈非尼联合纳武利尤单抗及短程放疗的新辅助治疗方案,研究的主要终点是 pCR 率^[22]。期待该研究结果的公布能为 pMMR 或 MSS 患者的新辅助免疫治疗提供新的方案。

5. 溶瘤病毒联合免疫的新辅助免疫治疗:溶瘤病毒可引起肿瘤细胞的直接裂解,并通过诱导免疫原性细胞死亡来促进抗肿瘤免疫应答,从而增强 ICI 的抗肿瘤能力^[23]。溶瘤病毒与 ICI 联合使用在包括结直肠在内的多种肿瘤中正在展开研究^[24-25]。也期待该研究结果的公布能为 pMMR 或 MSS 患者的新辅助免疫治疗提供新的方案。

6. 肠道细菌联合免疫的新辅助免疫治疗:肠道细菌在各种基本生理病理过程中起着至关重要的作用。肠道细菌假长双歧杆菌可以通过释放肌苷并增强 T 细胞活性来显著影响 ICI 的功效^[26]。这些发现可能为 pMMR 或 MSS 结直肠癌患者的新辅助免疫治疗提供一种新的治疗策略。

表 1 总结了 2019—2022 年在美国临床试验注册库(clinicaltrials.gov)登记的一些具有代表性的结直肠癌的新辅助免疫治疗的临床试验,期待试验结果的公布为新辅助免疫治疗在结直肠癌的应用中提供更佳的治疗方案。

表 1 结直肠癌新辅助免疫治疗的临床试验

试验编号	试验名称	试验期别	招募人数	肿瘤部位	试验方案	主要结局指标	次要结局指标
NCT05215379	Multicenter Prospective Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Combined With Immunotherapy for MSS Ultra-low Rectal Cancer	二、三	180 例	MSS 低位直肠癌	试验组:nCRT 联合 4 个周期 Sintilimab(PD-1 抑制剂) 阳性对照组:nCRT	cCR	器官保留率
NCT04411537	A Phase II Trial of Immunotherapy Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer	二	50 例	MSS 局部进展期直肠癌	2 个周期的 PD-1 单抗治疗后,行卡培他滨加伊立替康联合放疗增敏,之后行 3 个周期的 PD-1 单抗治疗,TME 手术后再行 6 个周期 XELOX 化疗。	pCR	3 年 DFS、3 年 LRFS、3 年 OS、AEs、手术并发症、生活质量评估
NCT04411524	A Phase II Trial of Immunotherapy Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer	二	50 例	MSI-H 局部进展期直肠癌	2 个周期的 PD-1 单抗治疗后,行卡培他滨加伊立替康联合放疗增敏,之后行 3 个周期的 PD-1 单抗治疗,TME 手术后再行 6 个周期 XELOX 化疗。	pCR	3 年 DFS、3 年 LRFS、3 年 OS、AEs、手术并发症、生活质量评估
NCT04130854	INNATE: Immunotherapy During Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer, a Phase II Randomized Multi-center Trial With and Without APX005M, an Anti- CD40 Agonist	二	58 例	局部进展期直肠癌	试验组:SCRT 的第 3 天和第 1-5 个周期的 mFOLFOX 的第 3 天使用 APX005M(CD40 抑制剂),在第 6 个周期的 mFOLFOX 结束后行手术治疗。 阳性对照组:SCRT 和 6 个周期的 mFOLFOX 结束后行手术治疗。	pCR	3 年 OS、3 年 DFS、毒性分析、免疫反应
NCT04558684	Short Course Radiotherapy With Total Neoadjuvant Chemotherapy and Immunotherapy in Rectal Cancer	一、二	30 例	直肠癌	5 天内接受术前 SCRT,然后行 6 个周期的 CAPOX 联合 Camrelizumab(PD-1 抑制剂)治疗,达到 cCR 的患者考虑器官保留,否则行标准根治术。	cCR	2 年 LRR、5 年 DFS、5 年 OS、AEs

续表 1

试验编号	试验名称	试验 期别	招募 人数	肿瘤 部位	试验方案	主要结局 指标	次要结局指标
NCT04165772	A Phase II Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Solid Tumors	二	51 例	队列 A: dMMR/MSI-H 局部进展期直肠癌 队列 B: 局部进展期直肠癌	队列 A: 行 9 个周期 TSR-042 (PD-1 抑制剂) 治疗, 达到 cCR 则等待观察, 未达到 cCR 则进行标准的放化疗再进行评估决定下一步手术或等待观察。 队列 B: 探索性治疗, 根据患者状态制定。	pCR、cCR	-
NCT04304209	PD-1 Antibody Sintilimab ± Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer	一、二、三	195 例	局部进展期直肠癌	试验组队列 A: 4 个周期 Sintilimab (PD-1 抑制剂) 治疗, 进行等待观察或根治性手术, 术后根据病理反应行 4 个周期的 Sintilimab ± Capeox 治疗。 试验组队列 B 臂 1: 4 个周期 Sintilimab 联合 Capeox 化疗和同步放疗, 进行等待观察或根治性手术, 术后行 4 个周期的 Capeox 治疗。 阳性对照组队列 B 臂 2: 4 个周期 Capeox 联合同步放疗, 等待观察或根治性手术治疗, 术后行 4 个周期的 Capeox 治疗。	pCR	安全性、TRG、R ₀ 切除率、局部复发(随访 5 年)、远处转移(随访 5 年)
NCT05576480	Efficacy and Safety of Short-course Radiotherapy Sequential Penpulimab in Combination With CAPEOX in the Neoadjuvant Treatment of Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer: a Single-centre, Single-arm, Phase 2 Study	二	55 例	MSS 局部进展期直肠癌	第 1 周进行 SCRT 联合 Penpulimab (PD-1 抑制剂), 第 2 周休息, 从第 3 周开始行 4 个周期的 CAPEOX 化疗联合 3 个周期的 Penpulimab, 若达到 cCR 则进入等待观察策略, 否则至少两周后行手术治疗, 最后研究者决定是否行术后辅助治疗。	pCR	cCR、ORR、3 年 DFS、R ₀ 切除率、括约肌保留率、早期发病率(术后 30 天内)
NCT03985891	A Randomized, Prospective Clinical Trial of Safety and Efficacy of JS001 Combined With Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Colon Cancer (Perioperative Treatment)	一、二	40 例	局部进展期结肠癌	试验组: 术前和术后行 6 个周期的 JS001 (PD-1 抑制剂) 联合 FOLFOX 治疗。 阳性对照组: 术前和术后都接受 6 个周期的 FOLFOX 治疗。	pCR、rCR、ORR	5 年 DFS、5 年 OS
NCT03299660	Phase II Trial PD-L1/PD-1 Blockade Avelumab (MSB0010718C) With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Resectable Rectal Cancer	二	37 例	局部进展期直肠癌	长程放疗联合 5 氟尿嘧啶/卡培他滨治疗 5.5 周, 进行 4 个周期的 Avelumab (PD-L1 抑制剂), 行根治性手术治疗。	pCC	放疗反应率、FDG-PET 反应率、毒性反应、降期率
NCT04340401	A Phase II Study of Total Neoadjuvant Therapy Plus SHR1210 for High-risk Locally Advanced Rectal Cancer and Biomarker Screening Base on Neoantigen	二	25 例	高危局部进展期直肠癌	3 个周期的 CapeOx+SHR1210 (PD-1 抑制剂) 后, 行 22f-IMRT+卡培他滨治疗, 之后行 2 个周期的 CapeOx 巩固治疗, 若无发生转移时行 TME。	pCR	安全性、手术并发症发生率、3 年 DFS、重大 AEs
NCT04293419	Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Total Neoadjuvant Therapy (TNT) in Locally Advanced Rectal Cancer (The DUREC Trial)	二	58 例	局部进展期直肠癌	6 个周期的 mFOLFOX6 诱导化疗后, 行长程放疗, 并且在诱导化疗、长程放疗和手术等待期间接受 durvalumab (PD-L1 抑制剂) 治疗	pCR	肿瘤降期、TRG、R ₀ 切除率、3 年 DFS、毒性概况、手术并发症、新辅助直肠癌评分
NCT03127007	A Phase Ib/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined With Radio-chemotherapy in a Preoperative Setting for Patients With Localized Rectal Cancer (R-IMMUNE)	一、二	54 例	局部进展期直肠癌	进行 5 个周期的 nCRT, 在第 3、6、9 和 12 周的第 1 天给予 Atezolizumab (PD-L1 抑制剂), 并于第 15 周进行手术治疗。 阳性对照组: 只进行 5 个周期的 nCRT, 并于第 15 周进行手术。	AEs、完全病理反应	-
NCT05202314	Camrelizumab Combined With Neoadjuvant Chemotherapy After Stent Placement for Left-Sided Obstructive Colonic Cancer (NACSOC-02)	-	20 例	梗阻性局部进展期结肠癌	结肠支架植入成功后, 接受 2 周期的 Camrelizumab (PD-1 抑制剂) 的同时行 3 周期 mFOLFOX6 或 2 周期 CapeOx 新辅助治疗, 2~3 周后行手术治疗。	pCR	3 年 OS、3 年 DFS
NCT04357587	Neoadjuvant Immunotherapy in Rectal Cancer: A Pilot Study Examining the Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of dMMR or MSI-H Rectal Cancer	-	10 例	dMMR 局部进展期直肠癌	进行 5 周新辅助放疗, 放疗期间同时口服卡培他滨, 在第 1 天、22 天、43 天使用 Pembrolizumab (PD-1 抑制剂)	安全性、可行性、治疗反应	-

注: 表中数据来源及检索时间: 2019—2022 年美国临床试验注册库 (clinicaltrials.gov) 登记; TME: 全直肠系膜切除术; LRR: 局部再生率; LRFs: 局部无复发生存期; nCRT: 新辅助放化疗; SCRT: 短程放射治疗; TNT: 全新辅助治疗; dMMR: 错配修复缺陷; pMMR: 错配修复正常; MSI-H: 高度微卫星不稳定; MSS: 微卫星稳定; ORR: 客观缓解率; TRG: 肿瘤消退分级; pCR: 病理完全缓解; cCR: 临床完全缓解; AE: 不良事件; OS: 总体生存; DFS: 无病生存

二、结直肠癌新辅助免疫治疗的挑战

1. 免疫治疗的安全性: 免疫治疗在临床中取得了令人振奋的研究成果, 但其安全性也越来越受到了人们的关注。免疫治疗的安全性主要体现在免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, IRAE) 中, IRAE 的发生机制尚不清楚, IRAE 可以引起全身多个器官受累, 最常受累的器官包括皮肤、消化道、肝脏和内分泌系统等^[27-28]。IRAE 具有延迟发作的特点, 甚至可以在停止治疗的 1 年后出现^[29]。IRAE 的严重程度依据不良事件常用术语标准 (common terminology criteria for adverse event, CTCAE) 来进行分级: 1 级为轻度, 2 级为中度, 3~4 级为重度, 5 级为致死性不良反应。KEYNOTE-177 研究报告的 IRAE 占 9%, 低于传统化疗组的 13%^[6,30]。如何早期预测和识别 IRAE 并进行恰当的管理至关重要, 目前 IRAE 主要根据 CTCAE 分级进行管理。ASCO、ESMO 和 NCCN 三大学术组织均发布了相应的指南, 使临床医生可以更好地应对 IRAE。目前的研究结果表明, 免疫治疗的安全性是可接受、可预期和可控制的, 这是 ICI 更好地应用于临床的前提和保障。

2. 免疫治疗的假性进展: 免疫治疗存在假性进展和超进展等非典型反应, 在临床上引发了广泛的关注^[31-35]。假性进展是指靶病灶在首次抗肿瘤治疗后影像学评估时呈明显增长趋势 (或伴随新发病灶出现), 但在随后的评估对照中靶病灶保持稳定、缩小或消失的现象^[36]。其发生的原因可能是 ICI 激活了免疫细胞, 使得免疫细胞大量富集在原发病灶和微小转移灶的表面或内部。这种现象可以使接受免疫治疗的患者受益, 但由于对进展的错误判断, 通常会过早停止治疗。有报道, 在接受免疫治疗的 dMMR 或 MSI-H mCRC 中有 10% 的患者发生了影像学鉴定的假性进展, 且主要发生在免疫治疗的前 3 个月内^[35]。因此, 早期并精确地识别假性进展可以防止免疫治疗的过早停止, 以确保免疫治疗获得更大的益处。

目前为止, 尚无统一的假性进展的判别标准。当前主要采用以下几种方法: (1) 病理活检: 病理是肿瘤诊断的金标准, 通过活检可以发现肿瘤中浸润的免疫细胞和促凋亡物质, 它们是导致细胞死亡和引起病灶增大的主要原因^[37]。(2) 循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA): ctDNA 来源于凋亡或坏死的肿瘤细胞, 可用于评估肿瘤负荷、TMB、

MSI 状态和突变等^[38-39], 在预测假性进展方面具有较高的灵敏度和特异度^[40-41]。(3) 血清 IL-8 水平: 血清 IL-8 的水平能够反映肿瘤对免疫治疗的反应, 也能提示免疫治疗后的假性进展, 当病灶增大但血清 IL-8 水平下降时, 可能正是假性进展的临床表现^[42-43]。(4) 影像学检查随访: 可以通过 CT、PET-CT、超声以及超顺磁性氧化铁纳米颗粒与 MRI 联用等影像学检查来随访观察肿瘤的尺寸、大小、血流信号以及炎症组织等信息, 再结合临床表现来评估免疫反应, 以区别假性进展和真实进展^[44-46]。

3. 免疫治疗的超进展: 超进展一般指接受 ICI 治疗后, 患者非但没有获益, 反而出现肿瘤细胞的加速增殖和疾病快速进展的现象^[47]。目前对于超进展尚无统一的评估标准, 比较公认的是 Kato 等^[47]提出的定义: 治疗失败时间 < 2 个月; 肿瘤负荷相比于基线期增长 > 50%; 免疫治疗后肿瘤生长速率增加 > 2 倍。超进展发生的机制尚不清楚, 可能的原因是当 PD-1 或 PD-L1 被抑制后, 肿瘤微环境发生改变, 如 Treg 细胞的大量扩增、部分肿瘤浸润的免疫细胞 IL-10 释放增多、Th17 细胞活化引起促炎因子 IL-17 的表达以及衰老 T 细胞数量的增多等, 诱导免疫抑制及免疫逃逸的产生, 从而导致肿瘤进展^[47-50]。目前, 对于超进展预测因素的研究处于初步阶段, 高龄、肿瘤局部复发、MDM2/4 扩增和 EGFR 突变都可能与超进展的发生有关^[47-50]。但现有的研究多为小样本回顾性研究, 尚缺乏在前瞻性大样本的研究中进行验证。

对于超进展的处理, 临床主要从以下几点开展: (1) 首先告知患者, 超进展可能是接受免疫治疗的“不良反应”之一, 其可能导致不良影响; (2) 免疫治疗前, 进行基因检测以评估发生超进展的风险, 在免疫治疗过程中, 尤其是在免疫治疗开始前 6~8 周, 需要密切关注患者情况 (>65 岁人群需格外注意), 积极辅以动态监控和疗效评价, 临床上应该结合患者的体感和症状, 必要时进行穿刺, 查明肿瘤组织中浸润的是免疫细胞还是真实性进展; (3) 一旦确认超进展, 首先必须停止免疫治疗, 用糖皮质激素积极处理, 同时给予其他对症辅助治疗, 维持患者基本生命体征, 重者可用免疫抑制剂, 待情况稳定时, 可考虑其他抗肿瘤方案治疗^[51]。

4. 免疫治疗的耐药: 免疫耐药的存在是影响免疫治疗效果的主要因素, 其模式主要分为 3 种: (1) 原发性耐药, 即肿瘤对于初始免疫治疗无反应; (2)

适应性耐药,即肿瘤对于免疫治疗的一种抵抗机制,其中肿瘤被免疫系统识别,但它通过适应免疫攻击来保护自身;(3)获得性耐药,即肿瘤最初对免疫治疗有反应,但是一段时间后出现了疾病的复发或进展。有研究报道了免疫耐药的几种机制,包括 MMR 与 MSI 状态的不一致、影响免疫反应的基因改变(如 $\beta 2M$ 等位基因的缺失、MHC I 类分子组件缺失、HLA 分子中单个拷贝数缺失等)、肿瘤代谢和免疫反应(例如代谢产生的乳酸是 $CD8^+$ T 细胞的负调节因子)、T 细胞库对免疫反应的影响(如抑制免疫反应的 $Foxp3^+$ Treg 细胞)、髓系来源的抑制细胞等原发性耐药机制以及 Wnt 和 TGF- β 信号通路、MHC I 类分子、JAK 激酶、T 细胞功能的表观遗传学调控等获得性耐药机制^[52]。针对以上机制,目前常用的免疫治疗方法包括联合放化疗、联合靶向治疗、联合其他免疫疗法以及通路抑制剂等。同时可利用液态活检等进行分子分析,寻找其他靶点和进行免疫评分来预测耐药性,以应对 ICI 在结直肠癌免疫治疗中的耐药问题,从而提高治疗效果,延长患者生存时间。

三、新辅助免疫治疗的前景

(一)器官和功能保留

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。等待观察策略是指接受新辅助治疗后的直肠癌患者获得 cCR 后接受定期的随访观察而不再进行根治性的手术治疗,这种治疗策略可以避免手术相关的并发症,同时保留了器官的功能。随着新辅助治疗方案的优化和医学影像学的发展,使得更多的结直肠癌患者在新辅助治疗后能够进入等待观察策略中,并且在临床上取得了一定的进展^[53]。当前的几项研究结果表明,新辅助免疫治疗在 dMMR、MSI-H 结直肠癌患者中具有较高的 pCR 率^[8-9],因此新辅助免疫治疗将器官功能保留作为新的研究终点是应该着重考虑的方向之一。尤其是以下几类患者,在经过新辅助免疫治疗能够达到 cCR 后采取等待观察的策略可以获得较大的益处:手术治疗时无法保肛的低位直肠癌的患者、术后可能出现肛门功能障碍和性功能障碍的中低位直肠癌患者、术后容易复发或发生其他部位原发肿瘤的的林奇综合征的患者、高龄或伴有基础疾病难以耐受手术的患者、育龄期对生育功能有需求的青壮年患者和需要进行联合脏器切除的 T4b 期结直肠癌患者。

(二)pMMR 或 MSS 新辅助免疫治疗

为了让免疫治疗能惠及更多的结直肠癌患者,多项研究开展探索免疫联合治疗在 pMMR 或 MSS 结直肠癌中的疗效,尤其在早期结直肠癌中,T 细胞功能受损较少,新辅助免疫治疗或许能更好地诱导 T 细胞增殖。因此,pMMR 或 MSS 结直肠癌新辅助免疫治疗具有巨大的潜力。绝大多数 pMMR 或 MSS 人群的免疫治疗疗效远不如 dMMR 或 MSI-H 患者,部分 pMMR 或 MSS 患者可能从免疫联合治疗中获益。如何寻找在 pMMR 或 MSS 群体中的潜在获益人群,是目前亟须解决的问题。在 pMMR 或 MSS 结直肠癌患者中,也有一些潜在的标记物可预测免疫治疗疗效,包括 POLE 或 POLD1 基因突变、TMB、免疫评分、PD-L1 表达、 $CD8^+/eTreg$ 比值以及肠道菌群等^[17-18,54-55]。

需要探索多种 pMMR 或 MSS 的免疫治疗的方案,例如双免疫联合新辅助治疗、免疫联合放疗新辅助治疗(包括新辅助免疫诱导治疗后放化疗、新辅助放疗后免疫治疗巩固治疗、新辅助放疗同步免疫治疗、新辅助放化疗序贯双免疫联合治疗)、免疫联合靶向药物新辅助治疗等。

(三)寻找新的免疫治疗标记物

1. TMB: TMB 是指肿瘤基因组每个编码区的体细胞突变总数,可以测量肿瘤外显子组中所有非同义编码突变^[56]。TMB 在实体瘤中被证明是与肿瘤免疫治疗疗效密切相关的分子标志物,且独立于 MSI 状态和 PD-1 或 PD-L1 的表达^[57]。目前认为,较高的 TMB 与更强的免疫原性相关,这可能会增强免疫疗法的抗肿瘤活性^[58]。在一项接受 PD-1、PD-L1 治疗的 MSI-H mCRC 的研究中,纳入的 22 例患者中有 13 例高 TMB(TMB-high, TMB-H)的患者全部获得客观缓解,而低 TMB 的 9 例患者中有 6 例出现了肿瘤进展^[58]。因此,TMB 是一种很有效的生物标志物,但是将 TMB 应用于预测免疫治疗效果标记物时其最佳截断值存在争议,由于不同的研究基于不同的检测平台和 panel,因此具有不同的截断值。因此,确定最佳 TMB 的截断值是今后需要探索的另一个方向。

2. POLE 和 POLD1 基因突变: POLE 和 POLD1 基因突变可作为泛癌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^[54-55]。POLE 和 POLD1 是 DNA 损伤修复相关的基因,其突变可能引起 DNA 损伤修复系统功能障碍,导致 TMB 较高

和相关新抗原增加,使其具有 TMB-H 的特征^[54-55]。研究显示,具有 *POLE* 或 *POLD1* 基因突变的结直肠癌肿瘤基本为 MSS 型,并且能够从 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%^[54]。然而并非所有的 *POLE* 和 *POLD1* 突变都会导致 TMB-H,*POLE* 或 *POLD1* 突变不伴有 TMB-H 的患者很可能不能从免疫治疗中获益。因此需要深入研究,从而使 *POLE* 和 *POLD1* 成为免疫治疗能从 MSS 或 pMMR 人群中获益的有效分子标记物。

3. 其他标志物:目前也有一些新的标志物正在被研究用于预测免疫治疗的疗效,例如肿瘤新抗原负荷、CpG 岛甲基化、免疫评分、肠道菌群等,但是其具体的机制以及如何评估等需要进一步探索。

四、结语

新辅助免疫治疗的应用离不开结直肠癌的精准分型和分期。目前分子分型大多以 MMR 和 MSI 状态为基础,将患者分为 dMMR 或 MSI-H 与 pMMR 或 MSS 两类;此外,*POLE* 和 *POLD1* 状态以及其他的一些基因突变及扩增也应该纳入分子分型标准中,以实现精准分型的目的。临床分期与患者的风险度分层相关,是通过对患者影像和病理结果的分析,结合 T 分期、N 分期、直肠系膜筋膜、壁外血管侵犯情况或侧方淋巴结状态等因素,对患者的危险度进行区分。但这些指标具体如何应用到新辅助治疗的疗效预测中,如何定义各指标的权重,仍需要更多研究进行探索。

基于精准的分型与分期,可以为患者提供更加精准的个体化适度治疗,例如对于 dMMR 或 MSI-H 的患者,可能单纯免疫治疗即可;而对于 pMMR 或 MSS 的高危患者,可能需要一定强度的联合治疗或者全程新辅助治疗。当然,具体的强度选择也要基于动态监测技术的发展,例如 ctDNA 技术和循环肿瘤细胞检测技术等。此外,对于 LACRC,应该特别关注治疗中或治疗后远处转移的发生风险。

总体而言,新辅助免疫治疗在结直肠癌中的应用前景可期,我们需要基于更精准地分层和分期,为患者提供精准的个体化治疗。因此,需要开展更大样本量的回顾性或前瞻性研究,为新辅助免疫治疗的进一步应用提供更为坚实的循证医学支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 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.
- [2] 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.
- [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, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl 15): abstr3501. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3501.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [6] 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.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer(NCCN Guidelines®)(2020 Version 4)[EB/OL].(2022-12-2)[2019-12-19]. <https://www.nccn.org>.
- [8] 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.
- [9] Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7): S808-S869. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089.
- [10] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25):2363-2376. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
- [11] 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, parallelgroup, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- [12] Li W, Li H, Liu R, et al. Comprehensive analysis of the relationship between RAS and RAF mutations and MSI status of colorectal cancer in northeastern China[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4): 1496-1509. DOI: 10.1159/000494649.
- [13] Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):475-484. DOI:10.1038/s41591-020-0829-0.
- [14] Avallone A, Stefano AD, Pace U, et al. Neoadjuvant nivolumab in early stage colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4):S449. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.602.
- [15] Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in

- combination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016,13(8): 473-486. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [16] McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 203-217. DOI: 10.1038/s41568-020-0246-1.
- [17] 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]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6):1136-1146. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3213.
- [18] 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.
- [19] 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.cn441530-20210927-00386.
- [20] Fukumura D, Klopper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5):325-340. DOI:10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [21] 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.
- [22] Bregni G, Senti C, Reina AE, et al. REGINA:a phase II trial of neoadjuvant regorafenib (rego) in combination with nivolumab (nivo) and short - course radiotherapy (SCRT) in intermediate risk, stage II-III rectal cancer(RC) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (Suppl 5): S579. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1024.
- [23] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2017,170(6): 1109-1119. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027[J].
- [24] Chaurasiya S, Warner S. Viroimmunotherapy for colorectal cancer: clinical studies[J]. *Biomedicines*, 2017, 5(1). DOI: 10.3390/biomedicines5010011.
- [25] NIH-ClinicalTrials. gov. Phase I study of enadenotucirev and PD-1 inhibitor in subjects with metastatic or advanced Epithelial Tumors (SPICE). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02636036>.
- [26] Mager LF, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489. DOI: 10.1126/science.abc3421.
- [27] Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016,13(8): 473-486. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [28] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385. DOI: 10.1093/annonc/mdx286.
- [29] de Miguel M, Calvo E. Clinical Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326-333. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.004[J].
- [30] 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 pen-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 665-677. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4.
- [31] Chae YK, Wang S, Nimeiri H, et al. Pseudoprogression in microsatellite instability-high colorectal cancer during treatment with combination T cell mediated immunotherapy: a case report and literature review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57889-57897. DOI: 10.18632/oncotarget.18361.
- [32] Parseghian CM, Patnana M, Bhosale P, et al. Evaluating for pseudoprogression in colorectal and pancreatic tumors treated with immunotherapy[J]. *J Immunother*, 2018, 41(6):284-291. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000222.
- [33] Punt C, Huiskens J, van Gulik T, et al. Pseudoprogression on bevacizumab treatment: tumor-dynamics in the modern era of systemic treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(5): 681-682. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1374556.
- [34] Cohen R, Bennouna J, Meurisse A, et al. RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020,8(2)DOI: 10.1136/jitc-2020-001499.
- [35] 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: 9-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.009.
- [36] Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2019,30(3):385-396. DOI: 10.1093/annonc/mdz003.
- [37] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31):3541-3543. DOI:10.1200/JCO.2015.61.6870.
- [38] Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017,14(9):531-548.DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.14.
- [39] Cabel L, Proudhon C, Romano E, et al. Clinical potential of circulating tumour DNA in patients receiving anticancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(10): 639-650. DOI: 10.1038/s41571-018-0074-3.
- [40] Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 717-721. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5332.
- [41] Goldberg SB, Narayan A, Kole AJ, et al. Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1872-1880. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1341.

- [42] Gonzalez-Aparicio M, Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:6252138. DOI: 10.1155/2019/6252138.
- [43] Alfaro C, Sanmamed MF, Rodríguez-Ruiz ME, et al. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 24-31. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.08.004.
- [44] Serkova NJ. Nanoparticle-based magnetic resonance imaging on tumor-associated macrophages and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 590. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00590.
- [45] Imafuku K, Hata H, Kitamura S, et al. Ultrasonographic findings can identify 'pseudoprogression' under nivolumab therapy[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(6):1726-1731. DOI: 10.1111/bjd.15198.
- [46] Dimitrakopoulou-Strauss A. Monitoring of patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(5):813-822. DOI: 10.1007/s00262-018-2229-6.
- [47] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
- [48] Adashek JJ, Subbiah IM, Matos I, et al. Hyperprogression and immunotherapy: fact, fiction, or alternative fact? [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6: 181-191. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.005.
- [49] Denis M, Duruisseaux M, Brevet M, et al. How can immune checkpoint inhibitors cause hyperprogression in solid tumors? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:492. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00492.
- [50] Lin M, Vanneste B, Yu Q, et al. Hyperprogression under immunotherapy: a new form of immunotherapy response? -a narrative literature review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(7): 3276-3291. DOI: 10.21037/tlcr-21-575.
- [51] Toki MI, Syrigos N, Syrigos K. Hyperprogressive disease: a distinct pattern of progression to immune checkpoint inhibitors[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(2): 277-286. DOI: 10.1002/ijc.33429.
- [52] Sahin IH, Akce M, Alese O, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(10):809-818. DOI:10.1038/s41416-019-0599-y.
- [53] Wang L, Zhang XY, Zhao YM, et al. Intentional watch & wait or organ preservation surgery following neoadjuvant chemoradiotherapy plus consolidation CAPEOX for MRI-defined low-risk rectal cancer: findings from a prospective phase 2 trial (PKUCH-R01 trial, NCT02860234) [J]. *Ann Surg*, 2022, DOI: 10.1097/SLA.0000000000005507. [published online ahead of print]
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(6):e126908. DOI: 10.1172/jci.insight.126908.
- [57] Fan A, Wang B, Wang X, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14):3837-3849. DOI: 10.7150/ijbs.64077.
- [58] 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.