

免疫治疗在胃肠道肿瘤中的研究进展及实践挑战

陈帆 王峰 徐瑞华

中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科, 广州 510060

通信作者: 徐瑞华, Email: xurh@sysucc.org.cn

【摘要】 胃肠道恶性肿瘤是最常见的消化系统肿瘤, 其高发病率和癌症相关高死亡率严重威胁着民众的健康。随着免疫治疗研究的进展, 其在胃肠道恶性肿瘤围手术期和晚期肿瘤治疗中的重要性日渐凸显。目前, 免疫治疗已成为高度微卫星不稳定型晚期结直肠癌的标准一线治疗方案; 而在晚期胃癌的一线治疗中, 免疫治疗联合化疗以及在人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性患者中联合 HER2 靶向治疗和化疗也取得显著疗效和长期生存获益。免疫治疗在胃肠道肿瘤围手术期治疗以及晚期二线及后线治疗中的研究进展也展现出良好的潜力。目前的研究亟需探索更多的免疫联合用药方案, 为胃肠道肿瘤患者, 特别是微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗带来曙光。

【关键词】 胃肠道肿瘤; 免疫治疗; 微卫星状态; 人表皮生长因子受体 2 阳性

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助(2022M713586); 广州市科技创新委员会重点研发计划(202206080011)

Updates on immunotherapy of gastrointestinal cancers and practical challenges

Chen Fan, Wang Feng, Xu Ruihua

Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Xu Ruihua, Email: xurh@sysucc.org.cn

【Abstract】 Gastrointestinal (GI) cancers are the most common tumors of the digestive system, and their high morbidity and cancer-related mortality dramatically threaten the health of the population. With the researching progress of immunotherapy, its use in the treatment of GI cancers in the perioperative and advanced stages is becoming more and more important. Currently, immunotherapy has become the standard first-line treatment for MSI-H late-stage colorectal cancer, while in the first-line treatment of late-stage gastric cancer, immunotherapy combined with chemotherapy and HER2-targeted drugs (in HER2-positive patients) has also achieved significant efficacy and long-term survival benefits. Advances in immunotherapy in the neoadjuvant and adjuvant treatment and in the second- and later-line treatment of late-stage GI cancers have demonstrated its promising therapeutic potential. However, there is still an urgent need for future studies to explore more immunotherapy combination strategies for patients with GI cancers, especially with MSS colorectal cancers.

【Key words】 Gastrointestinal neoplasms; Immunotherapy; Microsatellite status; Human epidermal growth factor receptor 2

Fund programs: Fellowship of China Postdoctoral Science Foundation (2022M713586); Science and Technology Program of Guangzhou (202206080011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231121-00187

收稿日期 2023-11-21 本文编辑 汪挺

引用本文: 陈帆, 王峰, 徐瑞华. 免疫治疗在胃肠道肿瘤中的研究进展及实践挑战[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(1): 24-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231121-00187.



胃癌和结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤,胃癌发病率和死亡率分列癌症第 5 和第 4 位,而结直肠癌则分别高居第 3 和第 2 位^[1-2]。目前,胃癌和结直肠癌的治疗主要包括外科手术、放疗以及包括化疗、靶向治疗和免疫治疗在内的全身治疗,其中免疫治疗作为最新的治疗方法之一,近年来的研究与突破为胃肠道肿瘤的治疗带来了巨大的变革。本文对包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在内的各种免疫治疗方法在胃癌与结直肠癌围手术期治疗及晚期姑息治疗中的研究进展进行综述,并对实践中的挑战进行总结。

一、晚期胃癌的免疫治疗

1. 晚期胃癌的一线治疗:KEYNOTE-062 是首个在胃癌一线治疗中研究免疫治疗效果的 III 期临床试验^[3]。该试验将 PD-L1 综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥1、未经治疗的晚期胃癌患者随机分为单用帕博利珠单抗(pembrolizumab, PD-1 单抗)组、帕博利珠单抗联合 FOLFOX 化疗组以及单用 FOLFOX 化疗组,结果显示,帕博利珠单抗组中位总生存期(overall survival, OS)与单用化疗相当(10.6 个月比 11.1 个月)且治疗相关不良反应较少;帕博利珠单抗联合化疗组的 OS 和无进展生存期(progression-free survival, PFS)并未显著优于单用 FOLFOX 化疗。在另一项 III 期试验 KEYNOTE-859 中,与单纯化疗相比,在化疗(FP 或 CAPOX)基础上加用帕博利珠单抗,显示出微小的生存获益(OS:12.9 个月比 11.5 个月;PFS:6.9 个月比 5.6 个月)^[4]。然而,对 KEYNOTE-062、KEYNOTE-059 和 KEYNOTE-061 试验的事后分析发现,帕博利珠单抗在微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)患者亚群中显示出显著获益^[5]。

而另一项全球 III 期临床试验 CheckMate-649 则研究了 ICI 双药(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)或 ICI 单药(纳武利尤单抗)联合化疗与单独化疗(CAPOX 或 FOLFOX)对转移性 HER2 阴性胃癌患者的一线治疗效果^[6]。该试验结果显示,在化疗基础上加用纳武利尤单抗可改善 PD-L1 CPS≥5 患者的 OS(14.4 个月比 11.1 个月)和 PFS(7.7 个月比 6.05 个月);而在不考虑患者 PD-L1 表达的情况下,纳武利尤单抗联合化疗也能改善患者 OS(13.8 个月比 11.6 个月)。此外,在免疫联合化疗组中的所有 CPS 亚组的客观缓解率(objective response rate, ORR)都有所提高。基于以上发现,纳武利尤单抗

联合化疗被 NCCN、ESMO 和 CSCO 指南均列为推荐的一线治疗方法之一。而后续针对亚洲人群的 ATTRACTION-04 研究、ORIENT-16 研究及作者团队牵头的全球多中心 RATIONALE-305 研究的阳性结果,均进一步巩固了免疫治疗药物纳武利尤单抗、信迪利单抗(Sintilimab, PD-1 单抗)或替雷利珠单抗联合化疗在晚期胃癌一线治疗中的重要地位^[7-9]。

2. 晚期胃癌的二线及后线治疗:许多临床研究也对胃癌二线及后线治疗中免疫治疗的疗效进行了评估。KEYNOTE-059 研究的队列 1 就对帕博利珠单抗单药作为晚期胃癌和食管胃结合部腺癌后线治疗的安全性和有效性进行了探索^[10]。在 259 例入组患者中,其 ORR 和中位应答持续时间(duration of response, DoR)分别为 11.6% 和 8.4 个月。此外,与 PD-L1 阴性患者相比,帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性亚组(CPS≥1)中显示出更高的疗效(ORR:15.5% 比 6.4%;中位 DoR:16.3 个月比 6.9 个月)。而针对亚洲人群的 ATTRACTION-2 研究发现,无论 PD-L1 表达水平,纳武利尤单抗单药治疗对比安慰剂在晚期胃癌患者的后线治疗中,均有生存获益(中位 OS:5.3 个月比 4.1 个月)^[11-12]。以上两项阳性研究都证明了免疫治疗在胃癌后线治疗中的有效性。

然而,KEYNOTE-061 的 III 期研究比较了帕博利珠单抗与标准化疗药物紫杉醇作为晚期胃癌或食管胃结合部腺癌患者二线治疗药物的疗效,其随访更新结果表明,虽然二线使用帕博利珠单抗相比紫杉醇单药并未显著改善 OS 与 PFS,但其 24 个月 OS 率优于后者^[13]。同样,JAVELIN Gastric 300 研究显示,与医生选择的化疗方案相比,阿维鲁单抗(Avelumab, PD-L1 单抗)在晚期胃癌和食管胃结合部腺癌患者的三线治疗中并未改善主要终点 OS(4.6 个月比 5.0 个月)、PFS 或 ORR^[14]。综上,目前免疫治疗在晚期胃癌的后线治疗中展示了一定的疗效,但仍需更多的研究去明确其在二线或后线治疗中是否具有相较于化疗的优势。

3. 免疫靶向联合疗法和其他免疫治疗:在 ToGA 试验中,HER2 阳性胃癌患者在一线化疗的基础上加用曲妥珠单抗取得了较好的生存获益并成为目前标准的一线治疗方案^[15]。而在晚期胃癌中,一项 I b/II 期的 PANTHERA 研究探讨了帕博利珠单抗、曲妥珠单抗和化疗联合作为人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,

HER2)阳性晚期胃癌一线疗法的有效性和安全性,其受试者 ORR 为 76.7%,PFS 和 OS 分别为 8.6 个月和 19.3 个月^[16]。KEYNOTE-811 研究则进一步评估了帕博利珠单抗或安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗氟尿嘧啶+顺铂/CAPOX 对 HER2 阳性晚期胃癌患者的疗效^[17]。该研究第 3 次中期分析显示,帕博利珠单抗可显著改善 PFS,在意向性分析人群(10.0 个月比 8.1 个月)和 HER2 阳性且 PD-L1 CPS \geq 1 的人群(10.9 个月比 7.3 个月)中均有显著获益;而另一个主要研究终点 OS 在 HER2 阳性人群呈现获益趋势,但差异尚未达到统计学意义,显示了免疫治疗联合 HER2 靶向治疗及化疗的良好疗效。

除了靶向 HER2 的单抗类药物,HER2 的抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)T-DXd 在晚期胃癌中的地位已在后线的 DESTINY-GASTRIC 01 研究和二线的 DESTINY-GASTRIC 02 研究中得到确认^[18]。而 T-DXd 与免疫治疗的联合应用也将在 DESTINY-GASTRIC 03 的 I b、II 期研究中进行初步探索,在含曲妥珠单抗治疗进展和既往未经治疗的 HER2 阳性胃癌患者中,比较 T-DXd 单药、T-DXd 联合化疗、T-DXd 联合免疫治疗及 T-DXd 联合化疗与免疫治疗的疗效^[19]。上述研究将为免疫治疗联合靶向 HER2 的 ADC 药物的疗效提供初步证据。

FGFR2 基因变异是胃癌的重要特点,有 5%~10% 的胃癌患者存在 *FGFR2b* 高表达或 *FGFR2* 基因扩增,并且此类患者的预后相对更差^[20]。FORTITUDE-102 的 III 期研究计划对比一种新型 *FGFR2b* 单抗贝马妥珠单抗(Bemarituzumab)与纳武利尤单抗联合 FOLFOX 在晚期胃癌及食管胃结合部腺癌患者中的安全性和有效性^[21]。该项研究的完成将为胃癌免疫联合治疗方案的选择提供新策略。

癌症疫苗是晚期胃癌的另一种新型免疫治疗,可在体内激活针对肿瘤细胞的免疫反应。癌症疫苗包括细胞疫苗、DNA 疫苗、mRNA 疫苗、多肽疫苗、树突状细胞疫苗与纳米疫苗等。目前研究最多的是 mRNA 疫苗,其携带肿瘤抗原的遗传信息,可迅速在细胞内转化为蛋白质并诱导免疫反应,从而消灭癌细胞^[22]。在初步的临床试验中,癌症疫苗与顺铂和氟尿嘧啶等化疗药物联合使用可显著增强杀伤肿瘤的治疗效果^[23]。一例晚期转移性胃癌患者接受了 Neo-MoDC(个性化新抗原负载树突状细

胞)疫苗和 PD-1 单抗治疗后,实现完全和持久肿瘤消退,为未来胃癌疫苗治疗带来新的研究方向^[24]。

嵌合抗原受体 T 细胞治疗(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)通过将人 T 细胞经过基因工程手段体外修饰后,诱导其识别肿瘤特异性分子。胃癌的 CAR-T 疗法可有效针对 Claudin 18.2、HER2、CEA、CA72-4 等胃癌特征性分子。在胃癌或食管胃结合部腺癌中,高达 60% 的患者检测到 Claudin 18.2 的高表达。一项 I 期靶向 Claudin 18.2 的 CAR-T 细胞临床试验中,28 例表达 Claudin 18.2 的胃癌或食管胃结合部腺癌患者在首次输注 CAR-T 细胞后,其 ORR 和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别达到 57.1% 和 75%^[25]。

二、晚期结直肠癌的免疫治疗

1. ICI 在结直肠癌姑息治疗中的应用:KEYNOTE-016 研究初步探索了帕博利珠单抗在 MSI-H(11 例)或微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)(21 例)晚期结直肠癌患者的二线及后线治疗中的疗效和安全性^[26]。这项试验不仅揭示了 ICI 对 MSS 晚期结直肠癌的疗效有限,同时也显示了其在 MSI-H 亚群中显著而持久的反应(ORR:40%)。而另一项 KEYNOTE-164 研究则探索了在难治性晚期错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)/MSI-H 结直肠癌患者中应用帕博利珠单抗的效果^[27]。该试验的队列 A 招募了 61 例既往接受过两种或两种以上治疗的患者,而队列 B 则入组了 63 例既往接受过一种或一种以上治疗的患者,结果提示,两个队列 ORR 分别为 32.8% 和 34.9%,中位 PFS 为 2.3 个月和 4.1 个月,中位 OS 为 31 个月和 47 个月,从而明确了帕博利珠单抗在结直肠癌二线及后线治疗中的潜力。随后的几项 I、II 期研究也评估了度伐利尤单抗(Durvalumab,抗 PD-L1)、阿维鲁单抗和多塔利单抗(Dostarlimab,PD-1 单抗)等不同 ICI 药物在 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌中的临床疗效^[28-30]。

而 GERCOR NIPICOL 研究和 CheckMate-142 研究则继续探索了纳武利尤单抗与伊匹木单抗的联合疗法在中晚期 dMMR/MSI-H 结直肠癌中的疗效。NIPICOL 试验入组的 57 例患者的 3 年 PFS 和 3 年 OS 分别为 70% 和 73%,初步显示了免疫双药联合的治疗潜力^[31]。随后的 CheckMate-142 研究的结果显示,一线治疗中使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的患者 ORR 为 69%,而中位 PFS 和 OS 在 29 个月

时未达到;二线及后线治疗中纳武利尤单抗联合伊匹木单抗可获得 65% 的 ORR,而纳武利尤单抗单药的 ORR 仅 34%^[32]。以上研究初步显示免疫双药联合疗法强大而持久的临床获益以及可能优于 ICI 单药治疗的潜在优势。

而奠定了目前一线治疗基础的重磅研究——KEYNOTE-177 是探究晚期结直肠癌 ICI 疗效的唯一 III 期随机对照临床试验,其结果显示,一线使用帕博利珠单抗治疗相较于标准 FOLFOX 或 FOLFIRI 联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗方案,ORR、DoR、PFS 以及 OS 均显著改善,而且相比标准治疗更加安全^[33]。免疫治疗也自此成为晚期 dMMR/MSI-H 结直肠癌一线治疗的基石和标准方案,为该患者带来了长期的生存获益。

免疫治疗联合化疗也一直是目前临床探索的方向,特别是针对占晚期患者约 95% 的错配修复完整 (mismatch repair-proficient, pMMR)/微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 型人群。KEYNOTE-651 I b 期研究探索了帕博利珠单抗联合 mFOLFOX7 或 FOLFIRI 治疗晚期非 MSI-H 结直肠癌的疗效与毒性,结果显示,队列 B(帕博利珠单抗联合 mFOLFOX7)和队列 D(帕博利珠单抗联合 FOLFIRI)的 ORR 分别为 58.1% 和 15.6%^[34]。为探究以奥沙利铂为基础的短程化疗(FLOX)是否可增强肿瘤免疫原性,METIMMOX 采用重复序贯 FLOX 联合纳武利尤单抗治疗对比 FLOX 方案一线治疗 pMMR、MSS 晚期结直肠癌,结果显示,FLOX 联合纳武利尤单抗的获益并不明显(中位 PFS:6.6 个月比 5.6 个月)^[35]。之后的 CheckMate-9X8 II 期研究在晚期结直肠癌一线治疗中使用纳武利尤单抗联合 mFOLFOX6 或贝伐珠单抗对比 mFOLFOX6 或贝伐珠单抗,各组中位 PFS 均为 11.9 个月,但联合免疫组 PFS 以及 ORR 均更高(分别为 15、18 个月)^[36]。而 MODUL 研究则探索了结直肠癌患者一线标准治疗后免疫维持治疗的疗效,结果显示,阿替利珠单抗 (Atezolizumab, PD-L1 抗体)加入维持治疗无法使 BRAF 野生型的晚期结直肠癌患者取得生存获益^[37]。综上,目前免疫治疗联合化疗的疗效与既往一、二线化疗联合靶向药物相比,未显示明显提升,未来需要更多探索化疗联合靶向和免疫治疗的三联疗法的潜在可能。

2. 免疫靶向联合疗法和其他免疫治疗:国内外多项前瞻性单臂研究探索了免疫联合抗血管生成

的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 药物二线及后线治疗 pMMR/MSS 晚期结直肠癌的疗效。最初在日本人群中开展的 REGONIVO 研究为该联合治疗带来了曙光,其在三线及以上的晚期结直肠癌患者中使用 VEGFR 抑制剂瑞戈非尼联合纳武利尤单抗,取得了 33% 的 ORR 和 7.9 个月的中位 PFS^[38]。然而,这项研究的结果未能在后续的北美 REGONIVO II 期研究中得到重复。之后的 REGOMUNE 研究及作者团队的 REGOTORI 研究均显示出免疫治疗联合 TKI 药物一定的治疗效果,而基于转移器官的亚组分析也提示 ICI 联合 TKI 可作为难治性晚期结直肠癌的治疗选择之一,尤其是对没有肝转移或仅有肺转移的患者^[39-40]。

针对靶向 MEK 的免疫联合治疗,IMblaze370 试验探索了阿替利珠单抗联合 MEK 抑制剂考比替尼 (Cobimetinib) 对比标准三线治疗瑞戈非尼在晚期 pMMR/MSS 结直肠癌中的疗效。在其 I b 期研究中阿替利珠单抗联合考比替尼的 ORR(8%)和 DCR(31%)均优于阿替利珠单抗或瑞戈非尼单药,但之后公布的 III 期研究结果中,阿替利珠单抗联合考比替尼的中位 OS 为 8.9 个月,阿替利珠单抗单药为 7.1 个月,瑞戈非尼为 8.5 个月,差异并无统计学意义^[41]。

基于前期研究发现的抗 EGFR 通路调节免疫微环境的潜在功效,多项研究探索了西妥昔单抗联合免疫治疗的疗效,包括一线治疗的 AVETUX 研究及后线治疗的 CAVE 研究均显示了初步的疗效^[42-43]。而 AVETUXIRI 研究则探索了阿维鲁单抗联合西妥昔单抗和伊立替康用于既往标准疗法失败的晚期结直肠癌的疗效,其中 RAS 野生型组 ORR 为 30%,而 RAS 突变组中没有观察到部分缓解;两组 DCR 分别为 60% 和 61.5%,PFS 分别为 4.2 个月和 3.8 个月,OS 分别为 12.7 个月和 14.0 个月^[44]。另一项单臂的 I、II 期临床研究则在 pMMR/MSS 合并 BRAF V600E 突变的晚期结直肠癌患者的后线治疗中,使用了恩考拉非尼 (Encorafenib, BRAF V600E 抑制剂) 联合西妥昔单抗和纳武利尤单抗,受试者 ORR 为 45%,DCR 为 95%,中位 PFS 为 7.3 个月,中位 OS 为 11.4 个月,展示了这种新型联合疗法在该类患者中的良好疗效^[45]。

表观遗传学药物与免疫治疗的联合成为近年来基础研究与临床研究的热点之一。作者团队在 2023 年 ESMO 会议上发布的 CAPability-01 研究,创

新性地探索了组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺(Chidamide)联合信迪利单抗加或不加贝伐珠单抗在既往标准治疗失败的 pMMR/MSS 晚期结直肠癌中的疗效。初步结果显示,西达本胺联合信迪利单抗与贝伐珠单抗的三药组取得了 66.7% 的 18 周 PFS 率,中位 PFS 更是长达 7.3 个月,而 ORR 和 DCR 分别达到 44.0% 和 72.0%,并展示出良好的耐受性和可控的安全性,为晚期结直肠癌患者提供了全新的治疗选择^[46]。目前正在进行的 CAPability-02 研究将进一步探索该表观遗传学抑制剂与免疫治疗及抗血管生成抗体联合的三药方案在结直肠癌二线治疗中的疗效。另一项 MAYA 研究则探索了在 pMMR/MSS 和 MGMT(O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶)沉默型的晚期结直肠癌患者的后线治疗中,在替莫唑胺预处理未出现疾病进展后再使用伊匹木单抗与纳武利尤单抗免疫联合方案的疗效,该试验达到了主要研究终点,33 例进入第二阶段的患者 8 个月 PFS 为 32%,中位 PFS 和 OS 分别为 7.1 个月和 18.5 个月,提示了替莫唑胺或可通过影响 MGMT 基因启动子区域的甲基化水平,从而在该类晚期结直肠癌患者中介导免疫增敏^[47]。

免疫治疗联合放疗的研究主要聚焦于局部进展期直肠癌的新辅助治疗阶段。VOLTAGE-A 研究与 AVANA 研究分别探索了新辅助放化疗后序贯免疫治疗和新辅助放疗后序贯化疗联合免疫治疗,均取得了较好的病理缓解结果,为新辅助放化疗联合免疫治疗带来了曙光^[48-49]。

过继性免疫细胞疗法(adoptive cell transfer therapy, ACT)通过靶向由 MHC 蛋白呈递并被 T 细胞识别的肿瘤特异性抗原,从而引发抗肿瘤 T 细胞的免疫应答。在一项评估自体肿瘤浸润淋巴细胞接种疗效的 II 期临床试验中,1 例晚期结直肠癌患者在输注了对患者肿瘤中发现的 KRAS G12D 突变有反应的浸润淋巴细胞后,该患者的多处肺转移灶全部消退^[50]。而针对结直肠癌高表达的 CEA 或其他肿瘤相关抗原的 CAR-T 细胞疗法也被用于治疗结直肠癌。一项 I 期临床试验表明,针对 CEA 的 CAR-T 疗法对 CEA 阳性的晚期结直肠癌患者有一定疗效(10 例患者中有 7 例病情稳定),且毒性可接受^[51]。另一项 I 期研究探索了将针对 CEA 的 CAR-T 细胞进行局部动脉内注射治疗结直肠癌肝转移,取得了一定的疗效^[52]。

在结直肠癌的癌症疫苗研究上,一项 II 期试验

显示,接种了经过 MUC1 和 CEA 的痘病毒载体修饰的自体树突状细胞治疗的晚期结直肠癌患者的生存率有所提高^[53]。然而,目前癌症疫苗为生存带来可靠益处的证据仍然有限。

三、ICI 在胃肠道肿瘤围手术期治疗中的应用

1. 胃癌围手术期免疫治疗:在胃癌的首次诊断时,有 30%~40% 的患者具有接受根治性手术的条件。在胃癌的围手术期治疗中,ICI 的疗效已在多项临床试验中得到了验证,并取得了令人振奋的结果。考虑到 dMMR/MSI-H 型胃癌通常预后较好,ICI 的新辅助和辅助研究主要集中在这一类患者中进行。一项单臂 II 期 GERCOR NEONIPIGA 试验评估了新辅助治疗中使用纳武利尤单抗加伊匹木单抗、术后单用纳武利尤单抗的免疫治疗方案用于 dMMR/MSI-H 型胃癌或食管胃结合部腺癌患者病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的比率,结果显示,59% 的病例实现了肿瘤完全消退且无残留(TRG1a),另有 14% 残留肿瘤 < 10% (TRG1b)^[54]。之后的 INFINITY 研究对 cT2 或以上(NanyM0) MSI-H 型胃癌或食管胃结合部腺癌患者进行了术前 1 个周期的曲美木单抗(Tremelimumab, 抗 CTLA-4) 加度伐利尤单抗治疗,随后给予 2 个周期的度伐利尤单抗治疗,结果显示,80% 的患者残留肿瘤 < 10%,其中包括 60% 的 pCR^[55]。这些结果表明,ICI 用于新辅助和辅助治疗在 dMMR/MSI-H 型胃癌患者中具有较好的反应率与应用前景。

然而,有 90% 的可切除胃癌都不是 dMMR/MSI-H 型,而相关研究也对非 MSI-H 型局部进展期胃癌的化疗联合 ICI 在新辅助治疗和辅助治疗中的应用效果进行了探索。一项单臂 II 期研究在局部进展期胃癌及食管胃结合部腺癌患者手术前后使用 CAPOX 方案化疗,及手术前使用 1 个周期的帕博利珠单抗,并在术后给予帕博利珠单抗维持治疗 12 个月,pCR 率可达 20.6%^[56]。作者团队的一项研究发现,在局部进展期胃癌及食管胃结合部腺癌中特瑞普利单抗(Toripalimab, PD-1 单抗)联合化疗获得 pCR (24.1% 比 9.3%) 和 TRG0/1 (44.4% 比 20.4%) 的比例显著高于单独化疗^[57]。DANTE 研究将可手术的胃癌患者随机分到阿替利珠单抗联合 FLOT 化疗组和单用 FLOT 化疗组,初步结果显示,接受联合治疗组 pCR 率有所提高,尤其是对 PD-L1 高表达患者^[58]。而在 2023 年 ESMO 会议更新的 KEYNOTE-585 和 MATTERHORN 等研究,进一步证实了 ICI 在新辅助

治疗和辅助治疗中的作用^[59-60]。KEYNOTE-585 最新公布的数据显示,主要队列中的帕博利珠单抗联合化疗组的 pCR 率为 12.9%,安慰剂联合化疗组为 2.0%;而在主要队列或主要加 FLOT 队列中,免疫联合治疗均未显著延长无事件生存期(event-free survival, EFS)。MATTERHORN 研究的最新结果则显示,与随机分配到安慰剂联合 FLOT 化疗的患者相比,度伐利尤单抗联合 FLOT 化疗可观察到 pCR 率的显著改善(19%比 7%),且 pCR 及近 pCR 的比例(27%)相较于对照组(14%)提高近一倍;两组手术切除率(87%比 84%)和 R₀切除率(86%比 86%)的差异无统计学意义,但度伐利尤单抗组的肿瘤降期效果更为明显(pT₀:23%比 11%;pN₀:52%比 36%)。在围手术期的免疫联合靶向治疗上,AIO 研究小组的单臂 II 期试验 PHERFLOT 目前仍处于研究阶段,将初步探索 HER2 阳性的局部晚期食管胃结合部腺癌患者的 HER2 靶向治疗、PD-L1 抗体和标准化疗的联合治疗的无病生存期(disease-free survival, DFS)和 pCR 率^[61]。虽然目前 ICI 在胃癌围手术期的应用仍处于临床试验阶段,但以上几项研究提示,在胃癌新辅助和辅助治疗中加入免疫治疗,尽管能带来病理缓解方面的短期获益,但并不意味着可以改善患者的长期生存。

2. 结直肠癌围手术期免疫治疗:作为结直肠癌新辅助免疫治疗的探索,一项创新性的 II 期 NICHE 研究在 dMMR 和 pMMR 结直肠癌患者手术前给予 2 剂纳武利尤单抗及 1 剂伊匹木单抗治疗,结果显示,在所有 20 例 dMMR 肿瘤均观察到病理反应,其中 60% 获得 pCR,95% 的患者获得了主要病理反应(残余存活肿瘤≤10%);而在 pMMR 肿瘤中,4/15(27%)的病例观察到了病理反应,其中 3 例为主要病理反应,1 例为部分病理反应^[62]。NICHE-2 研究则针对既往未经治疗的非转移性 dMMR 结肠腺癌患者,同样给予 2 剂纳武利尤单抗和 1 剂伊匹木单抗治疗,并在 6 周内进行手术,结果显示,肿瘤主要病理反应率为 95%,包括 67% 的 pCR,且免疫治疗耐受性良好^[63]。

之后的一项 II 期 PICC 试验中,在接受特瑞普利单抗单药治疗的 dMMR/MSI-H 局部进展期结直肠癌患者中,有 65% 达到 pCR,而接受特瑞普利单抗联合 COX-1 抑制剂塞来昔布患者中更有 88% 达到 pCR,这可能与 COX-1 抑制剂调节髓系免疫细胞并促进炎症的作用相关^[64]。MDACC 研究也进一步验

证了帕博利珠单抗在胃肠道恶性肿瘤患者中的新辅助免疫治疗的有效性^[65]。作者团队也在 dMMR/MSI-H 局部进展期直肠癌患者的新辅助治疗中验证了信迪利单抗的可观疗效^[66]。以上研究证明了结直肠癌新辅助治疗中 ICI 的应用价值,突显了早期识别 dMMR/MSI-H 患者的重要性,使其免于放化疗和手术的损伤,显著提升生活质量。新辅助免疫治疗有望成为 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者的标准治疗方案,但仍需要大型 III 期临床试验去确证其生存获益。

目前在 dMMR/MSI-H 结直肠癌的辅助治疗中探索 ICI 疗效的临床研究均在进行当中,其中 III 期试验 ATOMIC 研究计划评估 FOLFOX 辅助化疗联合阿替利珠单抗与单用 FOLFOX 的疗效对比,主要终点是 DFS。POLEM 试验则拟在 MSI-H 或 POLE 突变的 III 期结肠癌患者的氟尿嘧啶辅助化疗后使用阿维鲁单抗,并与单纯氟尿嘧啶辅助化疗的疗效进行对比,其主要终点是 3 年 DFS。ATOMIC 研究和 POLEM 研究的完成将会为结直肠癌的术后辅助治疗及维持治疗带来更多的治疗选择。然而,针对 pMMR/MSS 的结直肠癌患者,目前仍无数据证明其可以从围手术期免疫治疗中有所获益。

四、胃肠道肿瘤免疫治疗分子标志物和获益人群

不同的分子标志物往往决定了是否应用免疫治疗以及不同免疫疗法的选择,对于治疗效果以及预后的判断也起到了至关重要的作用。目前的研究有多项指标可以协助预判免疫治疗的疗效,帮助选择可能获益的亚群。

1. dMMR/MSI-H 状态:dMMR/MSI-H 存在于大多数实体瘤中,在子宫内膜癌、结直肠癌和胃癌中最为常见。dMMR/MSI-H 在胃癌患者中的比例为 8%~25%,在结直肠癌中为 10%~15% 患者存在该亚型突变,但在转移性疾病中的比例则要低很多^[67]。具有 dMMR/MSI-H 状态的肿瘤因存在 DNA 修复的缺陷,而易导致突变的积累和新抗原的表达,进而可能会募集更多的免疫细胞浸润并增强免疫治疗药物的疗效。根据对 KEYNOTE-059(三线治疗)、KEYNOTE-061(二线治疗)和 KEYNOTE-062(一线治疗)等研究的事后分析,帕博利珠单抗单药或联合化疗在 dMMR/MSI-H 型胃癌或食管胃结合部腺癌患者中的中位 OS 均未达到,而化疗组的中位 OS 约为 8 个月^[5]。而帕博利珠单抗也可用于 dMMR/

MSI-H 型不可切除或转移性实体瘤患者的一线及后线治疗,而不论肿瘤类型和原发部位。综上,dMMR/MSI-H 状态是良好的 ICI 疗效预测生物标志物。

2. PD-L1 表达水平:PD-L1 的表达水平,尤其是 CPS 评分,一直被认为是 ICI 反应的预测标志物,然而,其可靠阈值仍有待确定。在 KEYNOTE-059 试验中,CPS \geq 1 就可用来区分可从三线帕博利珠单抗治疗中获益的患者。但在 KEYNOTE-061/062 研究中,CPS \geq 10 才可有效区分患者对 ICI 的治疗反应;且与 CPS \geq 1 的患者相比,CPS \geq 10 的患者有更好的 OS 获益。在 CheckMate-649 和 ORIENT-16 研究中,CPS \geq 5 被用作主要终点 OS 的阈值。最近一项研究重新整合分析了 CheckMate-649、KEYNOTE-062 和 KEYNOTE-590 等三项研究发现,PD-L1 低表达的胃癌患者(CPS 1~4 和 CPS 1~9)并不能从化疗联合 ICI 中获益^[68]。然而关于 PD-L1 表达与 ICI 在晚期结直肠癌的疗效之间的关系仍存在争议。在 REGONIVO 试验中,PD-L1 CPS \leq 1 的 8 例患者中位 PFS 为 6.0 个月,而 PD-L1 CPS $>$ 1 的 16 例患者的中位 PFS 未达到。相比之下,KEYNOTE-016 与 Checkmate-142 结果均显示 PD-L1 的表达水平与患者的 PFS 或 OS 并无显著关联^[27, 32]。此外,PD-L1 的肿瘤内异质性或表达的可诱导性和动态变化情况,也可能影响其作为免疫治疗的疗效预测标志物的准确性。

3. 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB): TMB 作为一种可量化的生物学标志物,其高负荷状态被认为会引起新抗原的高表达,而新抗原具有免疫原性,可以诱导免疫系统的反应并提高 ICI 治疗效果。在 KEYNOTE-061 研究对胃癌 TMB-H 亚组的分析中发现,与紫杉醇相比,帕博利珠单抗组的 OS 更长,而且即使排除 MSI-H 患者这一优势依然存在^[13]。作者团队的一项 I b、II 期研究在对患者治疗前的组织标本进行了全外显子检测分析后,首次发现在晚期胃癌患者中 TMB 可成为 PD-1 单抗治疗的潜在疗效预测标志物,其中 TMB-H 患者有效率(33.3%比 7.1%)及 OS(14.6 个月比 4.0 个月)均显著高于 TMB-L 患者^[69]。同样,CCTG C0.26 研究及 REGONIVO 研究也发现 TMB-H 的结直肠癌患者 OS 获益更大^[38, 70]。虽然根据 KEYNOTE-158 研究的亚组分析,帕博利珠单抗获批用于标准治疗后进展的 TMB-H (TMB \geq 10 个突变/Mb)晚期实体瘤患者,但

ICI 用于 TMB-H 胃癌及结直肠癌的证据仍然不足,需要进行更大规模的 III 期试验来明确 TMB 的免疫疗效预测价值^[71]。

4. POLE/POLD1:DNA 聚合酶基因 α (*POLE*)和 β (*POLD1*)对 DNA 复制的校对和保真至关重要,而该酶的胚系突变或体细胞突变通常会导致高突变负荷的表型^[72]。*POLE / POLD1* 突变的肿瘤经常表现出明显的淋巴细胞浸润以及突变相关新抗原的富集,以及 PD-1、PD-L1 和 CTLA4 等免疫检查点相关基因的上调。作者团队通过大数据整合分析证实,*POLE / POLD1* 基因突变可作为泛癌种免疫治疗疗效预测的独立生物学标志物,并有望指导免疫治疗的临床应用^[73]。*POLE / POLD1* 在非黑色素瘤皮肤癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、结直肠癌和膀胱癌中突变率较高,然而其基因突变是否可指导胃肠道肿瘤免疫治疗方案的选择,还需进一步的临床研究。

除了上述的生物学标志物之外,还有包括 EB 病毒感染情况、林奇综合征、肝脏与肾上腺转移情况等也被发现与免疫治疗的疗效存在相关性。在临床中如何运用上述的生物学标志物去指导免疫治疗的选择与疗效预测、以及开发新的生物学标志物,对于提高患者治疗预后至关重要。

五、免疫治疗在胃肠道肿瘤的实践挑战与研究展望

目前胃肠道肿瘤的免疫治疗已取得了长足的发展,但在实际应用中仍存在诸多挑战与困境,亟待更多的基础、转化与临床研究去深入探索,提出新的解决方案。首先,目前胃肠道肿瘤围手术期的免疫治疗适应证尚未获批,尽管 ICI 药物的应用或加入已在新辅助治疗阶段的研究中获得了一定的退缩肿瘤的效果,相比单纯化疗进一步病理降期,但目前的证据还未能提示这种短期的病理缓解是否可转化为最终的生存获益。而在术后辅助方面,由于原发肿瘤的切除及术后免疫微环境的改变,ICI 是否可以继续通过抑制 PD-1/PD-L1 通路而发挥持续抗肿瘤作用,仍有待进一步探索。我们可能需要通过临床标本转化及分子标志物研究等方法,继续细分特征性人群,或结合血液 ctDNA 检测等其他预测性手段,寻找可以从围手术期免疫治疗中获益的人群。另一方面,也可以在辅助化疗联合免疫治疗的基础上,考虑增加其他免疫调节药物,提高可能的临床受益。

针对免疫治疗原发性耐药的癌种,特别是 pMMR/MSS 结直肠癌患者,寻找新的靶向药物联合免疫治疗的新策略,成为下一步的研究热点。作者团队提出的表观遗传学抑制剂西达本胺联合 ICI 及抗血管生成单抗的三药联合方案,为结直肠癌的后线治疗及二线治疗提供了可能的去化疗治疗选择。而其他的表观遗传学抑制剂、MEK 抑制剂、BRAF 抑制剂及 ADC 类药物与免疫治疗的联合应用都可能逆转胃肠道肿瘤对免疫治疗的原发耐药,也将为患者提供更多元的方案选择。

随着多种免疫联合治疗的应用,对于免疫治疗相关不良反应的判定以及处理,也成了临床工作中常遇到的挑战。特别是多种靶向药物的联合应用,除了增加免疫治疗相关毒性判别的难度之外,在增效免疫治疗的同时,也加重了严重免疫治疗相关不良事件出现的风险。而对于严重免疫治疗相关不良事件风险的预测以及相应的预防措施,亟需进一步的研究与探索。

利益冲突 所有患者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [3] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the keynote-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
- [4] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1181-1195. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.
- [5] Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6): 895-902. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.
- [6] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [7] Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.
- [8] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): first results of a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2133.
- [9] Moehler MH, Kato K, Arkenau HT, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJ) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 286. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286.
- [10] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [11] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [12] Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 946-958. DOI: 10.1007/s10120-021-01173-w.
- [13] Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial [J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 197-206. DOI: 10.1007/s10120-021-01227-z.
- [14] Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10): 2052-2060. DOI: 10.1093/annonc/mdy264.
- [15] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [16] Rha S, Lee CK, Kim H, et al. A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab,

- Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): molecular profiling and clinical update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 3: S218. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_SUPPL.218.
- [17] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890): 727-730. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3.
- [18] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413.
- [19] Janjigian YY, Oh DY, Rha SY, et al. Dose-escalation and dose-expansion study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) monotherapy and combinations in patients (pts) with advanced/metastatic HER2+ gastric cancer (GC)/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): DESTINY-Gastric03 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 4, S295. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.295.
- [20] Powers J, Palencia S, Foy S, et al. Abstract 1407: FPA144, a therapeutic monoclonal antibody targeting the FGFR2b receptor, promotes antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and stimulates sensitivity to PD-1 in the 4T1 syngeneic tumor model[J]. *Cancer Research*, 2016, 76 Suppl 14: S1407. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-1407.
- [21] Wainberg ZA, Cutsem EV, Moehler MH, et al. Trial in progress: Phase 1b/3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 + nivolumab versus mFOLFOX6 + nivolumab in previously untreated advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-102) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 16: TPS4165. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4165.
- [22] Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5976-5988. DOI: 10.1172/JCI134915.
- [23] Ajani JA, Hecht JR, Ho L, et al. An open-label, multinational, multicenter study of G17DT vaccination combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer: the GC4 study[J]. *Cancer*, 2006, 106(9): 1908-1916. DOI: 10.1002/cncr.21814.
- [24] Guo Z, Yuan Y, Chen C, et al. Durable complete response to neoantigen-loaded dendritic-cell vaccine following anti-PD-1 therapy in metastatic gastric cancer[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 34. DOI: 10.1038/s41698-022-00279-3.
- [25] Qi CS, Gong JF, Li J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results [J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
- [26] 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.
- [27] Le DT, Diaz LA, Kim TW, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164 [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 186: 185-195. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.016.
- [28] Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair deficient (dMMR) GI cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 Suppl 4: 218. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9.
- [29] Kim JH, Kim SY, Baek JY, et al. A phase II study of avelumab monotherapy in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high or POLE-mutated metastatic or unresectable colorectal cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(4): 1135-1144. DOI: 10.4143/crt.2020.218.
- [30] Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti - PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 3: S9. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9.
- [31] 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): e001499. DOI: 10.1136/jitc-2020-001499.
- [32] 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*, 2022, 40(2): 161-170. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- [33] Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5): 659-670. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8.
- [34] Kim RD, Tehfe M, Kavan P, et al. Pembrolizumab (pembro) plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for metastatic colorectal cancer (CRC) in KEYNOTE-651: long-term follow-up of cohorts B and D [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 16: S3521. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3521.
- [35] Ree AH, Hamre H, Kersten C, et al. Repeat sequential oxaliplatin-based chemotherapy (FLOX) and nivolumab versus FLOX alone as first-line treatment of microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): initial results from the randomized METIMMOX study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 15: S3556. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3556.
- [36] Lenz HJ, Parikh AR, Spigel DR, et al. Nivolumab (NIVO) + 5-fluorouracil / leucovorin / oxaliplatin (mFOLFOX6) / bevacizumab (BEV) versus mFOLFOX6/BEV for first-line (1L) treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase 2 results from CheckMate 9X8 [J]. 2022, 40 Suppl 4: S8. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.008.
- [37] Taberero J, Grothey A, Arnold D, et al. MODUL cohort 2: an adaptable, randomized, signal-seeking trial of fluoropyrimidine plus bevacizumab with or without atezolizumab maintenance therapy for BRAF(wt) metastatic colorectal cancer. [J] *ESMO Open*, 2022, 7(5): 100559. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100559.
- [38] 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.
- [39] Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, et al. Regorafenib-avelumab combination in patients with microsatellite stable colorectal cancer (REGOMUNE): a single-arm, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2139-2147. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3416.
- [40] Wang F, He MM, Yao YC, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100383. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100383.
- [41] Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 849-861. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
- [42] Tintelnot J, Ristow I, Sauer M, et al. Translational analysis and final efficacy of the AVETUX trial - Avelumab, cetuximab and FOLFOX in metastatic colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 993611. DOI: 10.3389/fonc.2022.993611.
- [43] Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): 1529-1535. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2915.
- [44] Huyghe N, Cuyper A, Sinapi I, et al. Interim analysis of the phase II AVETUXIRI trial: Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. 2022, 40 Suppl 16: S3595. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3595.
- [45] Morris VK, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAFV600E metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 4: S12. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.012.
- [46] Wang F, Jin Y, Luo HY, et al. 556MO A phase II clinical trial of sintilimab plus chidamide combined with or without bevacizumab in patients with MSS/pMMR metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S414-S415. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1747.
- [47] Morano F, Raimondi A, Pagani F, et al. Temozolomide followed by combination with low-dose ipilimumab and nivolumab in patients with microsatellite-stable, o (6) -methylguanine-DNA methyltransferase-silenced metastatic colorectal cancer: the MAYA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(14): 1562-1573. DOI: 10.1200/JCO.21.02583.
- [48] Yuki S, Bando H, Tsukada Y, et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer[J]. 2020, 38 Suppl 15: S4100. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4100.
- [49] Salvatore L, Bensi M, Corallo S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 15: S3511. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3511.
- [50] Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-Cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23):2255-2262. DOI: 10.1056/NEJMoa1609279.
- [51] Zhang C, Wang Z, Yang Z, et al. Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA (+) metastatic colorectal cancers[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1248-1258. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.03.010.
- [52] Katz SC, Burga RA, McCormack E, et al. Phase I hepatic immunotherapy for metastases study of intra-arterial chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for CEA+ liver metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3149-3159. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1421.
- [53] Morse MA, Niedzwiecki D, Marshall JL, et al. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(6): 879-886. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318292919e.
- [54] André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 255-265. DOI: 10.1200/JCO.22.00686.
- [55] Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 Suppl 4: S358. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358.
- [56] Raufi AG, Lee S, May M, et al. Abstract CT009: Phase II trial of perioperative pembrolizumab plus capecitabine and oxaliplatin followed by adjuvant pembrolizumab for resectable gastric and gastroesophageal junction (GC/GEJ) adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82 Suppl 12: CT009. DOI:10.1158/1538-7445.AM2022-CT009.
- [57] Yuan S, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 Suppl 16: S4001. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4001.
- [58] Al-Batran SE, Lorenzen S, Peter C, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 16: S4003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.
- [59] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. LBA74

- Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: the phase III KEYNOTE-585 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1316. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.075.
- [60] Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(20):2465-2473. DOI: 10.2217/fon-2022-0093.
- [61] Tintelnot J, Stein A, Al-Batran SE, et al. Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma—a phase II trial of the AIO study group (AIO STO 0321) [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1272175. DOI: 10.3389/fonc.2023.1272175.
- [62] 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.
- [63] 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: S1389. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.016.
- [64] 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.
- [65] Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12):2181-2190. DOI: 10.1200/JCO.22.01351.
- [66] Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 422-431. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00439-3.
- [67] Guan WL, Ma Y, Cui YH, et al. The impact of mismatch repair status on prognosis of patients with gastric cancer: a multicenter analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 712760. DOI: 10.3389/fonc.2021.712760.
- [68] Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(1): 100036. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100036.
- [69] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9):1479-1486. DOI: 10.1093/annonc/mdz197.
- [70] Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. CCTG CO.26: Updated analysis and impact of plasma-detected microsatellite stability (MSS) and tumor mutation burden (TMB) in a phase II trial of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with refractory metastatic colorectal carcinoma (rmCRC) [J]. 2019, 37 Suppl 15:S3512. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3512.
- [71] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1470-1478. DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
- [72] Prindle MJ, Loeb LA. DNA polymerase delta in DNA replication and genome maintenance[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2012, 53(9):666-682. DOI: 10.1002/em.21745.
- [73] 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.