

综述

免疫检查点抑制剂治疗转移性结直肠癌的研究进展

涂娟娟, 金志明

上海交通大学医学院附属第六人民医院普通外科, 上海 200233

[摘要] 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是我国乃至全世界常见的恶性肿瘤, 转移事件发生率高。免疫治疗在转移性结直肠癌 (metastatic CRC, mCRC) 的治疗中作为一种新兴的治疗方法, 受到的关注越来越多。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是其中一种重要手段, 主要以程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 抗体为代表。已经完成的和正在进行中的相关临床试验均肯定了 ICI 在 mCRC 治疗中的巨大潜力。美国食品药品监督管理局已经批准多个 ICI 用于微卫星高不稳定性 (microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 的 mCRC 的一线治疗。尽管 ICI 在微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS)/错配修复正常 (mismatch repair proficient, pMMR) 的 mCRC 的治疗中尚不能撼动传统治疗的地位, 但越来越多的 ICI 联合方案相继进入临床试验阶段, 初步显示了良好的临床疗效和应用前景。寻找新的标志物用以甄别可能获益的患者群体和试验验证新的联合方案疗效, 以及开发新的免疫检查点都将是 ICI 未来研究的重要方向。

[关键词] 转移性结直肠癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡受体 1

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.02.016 **[中图分类号]** R735.3 **[文献标志码]** A

Research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic colorectal cancer

TU Juanjuan, JIN Zhiming

Department of General Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is a common malignancy with a high incidence of metastatic events in China and the world. Immunotherapy has received increasing attention as an emerging therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Immune checkpoint inhibitor (ICI) is one of the important methods, mainly represented by programmed cell death protein 1 (PD-1), programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) antibodies. The strong potential of ICIs in the treatment of mCRC has been confirmed by completed and ongoing clinical trials. The U.S. Food and Drug Administration has approved some ICIs for the first-line treatment of microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) mCRC. ICI cannot yet replace the conventional therapy in the treatment of microsatellite stable (MSS)/mismatch repair proficient (pMMR) mCRC, but an increasing number of ICI combination programs have entered the clinical trial phase and have initially shown good clinical efficacy and application prospects. Finding new markers to identify potentially beneficial patients, validating new combination regimens, and developing new immune checkpoints are all important to the future of ICI research.

[Key words] metastatic colorectal cancer; immune checkpoint inhibitor; programmed death-1 (PD-1)

《中国结直肠癌诊疗规范 (2020 年版)》^[1] 针对转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 提供了包括化学治疗 (化疗) 联合靶向治疗、手术干预、射频消融、立体定向放射治疗 (放

疗) 在内的一系列临床治疗方向。虽然接受化疗、放疗、靶向治疗等治疗后的 mCRC 患者中位总生存期 (median overall survival, mOS) 增长至 30 个月, 但是 mCRC 患者的 5 年生存率仍不到 15%^[2]。T 细胞是

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目 (16140900302)。

[作者简介] 涂娟娟 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: 1093673466@qq.com。

[通信作者] 金志明, 电子信箱: jzmgyp@hotmail.com。

[Funding Information] Shanghai Municipality Science and Technology Commission (16140900302).

[Corresponding Author] JIN Zhiming, E-mail: jzmgyp@hotmail.com.



肿瘤免疫应答中最主要的效应细胞,受到多种抑制性分子以及协同刺激分子的共同调节。T细胞相关的抑制性分子又称免疫检查点,免疫检查点能够下调机体的免疫反应,阻断此类分子及其相互作用可以增加T细胞的增殖和活化,恢复甚至激活机体对肿瘤细胞的免疫反应^[3]。随着人们对肿瘤免疫机制的不断深入研究,免疫治疗的推广应用填补了部分经典方案力有不逮的治疗空白。现就近年来免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)应用于mCRC治疗中的研究进展作一综述。

目前在mCRC治疗中已有理论研究和临床试验的ICI主要有抗程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)单克隆抗体——帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)等,抗程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单克隆抗体——阿替利珠单抗(atezolizumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)、阿维鲁单抗(avelumab)等,以及抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)单克隆抗体——伊匹木单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)等,还有处于研究起步阶段的抗T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)单克隆抗体——替瑞利尤单抗(tiragolumab)。大量ICI相关的临床试验正在进行中,寄希望于大规模的转化研究构建起ICI标准治疗框架,有利于有效延长mCRC的生存期及生存质量。

1 PD-1抑制剂相关的研究进展

微卫星高不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)mCRC患者的预后优势体现在错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)导致产生大量新抗原,更容易引起免疫反应^[4]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2017年批准了帕博利珠单抗用于经过氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后仍有进展的MSI-H/dMMR mCRC^[5]。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发表的《2021年V2版临床实践指南:结肠癌/直肠癌》^[6]肯定了帕博利珠单抗在MSI-H/dMMR mCRC治疗中的

一线地位。精准识别和增加可以从ICI治疗中受益的患者群体是改善mCRC总体预后的一个重要方向。使用聚合酶链反应或二代测序作为免疫组化染色的补充,可更全面地评估mCRC患者是否处于MSI-H/dMMR状态^[7]。ANDRÉ等^[8]针对成年mCRC患者开展的多中心的Ⅲ期临床试验(Keynote-177)评估了帕博利珠单抗和以5-FU为基础的化疗这2种药物治疗方案的差异,结果体现了免疫治疗的优越性。通过24~48个月的随访,帕博利珠单抗组的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为16.5个月,相较之化疗组的8.2个月,此优势具有统计学意义。在完全缓解的人群中,帕博利珠单抗组有83%在24个月中达到持续缓解,这个指标在化疗组仅有35%。另外,化疗组出现的高达66%的不良事件,是帕博利珠单抗组的3倍。

临床试验证实PD-1抑制剂在MSI-H/dMMR mCRC患者中的治疗有效,但当下的多数研究仍得出微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)或错配修复正常(mismatch repair proficient, pMMR)的mCRC患者尚不能从相同的治疗中获益的结论。令人惊喜的是,GOMAR等^[9]对1例34岁的MSS/pMMR mCRC女性患者的治疗全程进行了个案报道:该患者最后一次双肺转移复发后对其他所有治疗均无效,但是在持续帕博利珠单抗治疗的19个疗程中观察到影像学 and 症状上的良好反应,并在停药后的17个月中病情稳定且无疾病复发证据。该篇病例报告肯定了帕博利珠单抗的“挽救治疗潜力”,取得的疗效证明了通过针对免疫检查点高特异性的拮抗可以使原本的免疫稳态和肿瘤细胞借此建立起的自我耐受被打破。PICCASSO是探索帕博利珠单抗和马拉韦罗(maraviroc, CCR5抑制剂)在难治性pMMR mCRC中的安全性和有效性的Ⅰ期试验。HAAG等^[10]的研究结果显示该方案是可行的,20例接受了治疗的患者mPFS为2.10个月(95%CI 1.68~2.30),mOS为9.83个月(95%CI 5.59~20.02),试验中仅发生1次ICI相关的4级高血糖事件,无额外的3级治疗相关不良反应(treatment-related adverse event, TRAE)。

OVERMAN等^[11]关于CheckMate142的研究显示,74例不能耐受化疗或化疗后有进展的dMMR mCRC成年患者,每2周服用纳武利尤单抗3 mg/kg;经过约12个月的随访,其中51例患者(69%)的疾病控制时间(duration of disease control, DDC)达到

12周及以上,超过50%的患者有12个月的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。KIM等^[12]开展的I/Ib期研究结果显示,40例接受瑞戈非尼+纳武利尤单抗的pMMR mCRC可评价患者的疾病控制率(disease control rate, DCR)为63%,mPFS和mOS分别为4.3个月和11.1个月,≥3级的TRAE发生率分别为16%(高血压)、10%(皮疹)和6%(贫血)。尽管结果显示的临床获益有限,但仍具有非常重要的临床意义,安全、可耐受并具有一定抗肿瘤疗效的联合方案增加了pMMR mCRC患者能够受益于免疫治疗的可能性。目前替雷利珠单抗应用于CRC患者的临床研究仍较少。DESAI等^[13]为评估替雷利珠单抗在实体瘤治疗的疗效和安全性而进行的I期临床试验(NCT02407990)的结果显示,在接受过大量治疗的晚期实体瘤患者中观察到持久的反应,其中21例CRC患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为14.3%(95% CI 3.05%~36.34%)。

2 PD-L1 抑制剂相关的研究进展

阿替利珠单抗已被FDA批准应用于转移性非小细胞癌和晚期尿路上皮癌。一项GP28328的拓展研究^[14]得出,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在接受过其他治疗的MSI-H mCRC患者治疗中具有持久的效应,中位持续时间超过12个月。ENG等^[15]针对化疗不耐受或进展的mCRC成年患者开展的多中心III期临床试验(IMblaze370)显示,尽管阿替利珠单抗联合考比替尼(MEK靶向抑制剂)组的mOS为8.87个月,长于阿替利珠单抗单药组的7.10个月,但总体生存率没有提高。同样令人扼腕的是在METTU等^[16]的双盲II期随机试验中,基于卡培他滨和贝伐单抗治疗的基础上加用阿替利珠单抗对MSS/pMMR mCRC患者没有产生具有统计学意义的临床获益。因此,mCRC患者应用阿替利珠单抗的潜力有待进一步研究。

KIM等^[7]开展的一项多中心的II期研究,纳入了33例一线化疗失败后的MSI-H/dMMR或POLE突变mCRC患者,给予阿维鲁单抗治疗;在16.3个月的中位随访时间后,所有患者的mPFS和mOS分别为3.9个月和13.2个月。这项前瞻性试验显示了阿维鲁单抗在MSI-H/dMMR mCRC患者中的抗肿瘤活性。阿维鲁单抗在多项临床试验中的主要终点事件评价上明显优于其他PD-L1抗体,与此同时不良反应发生率

没有升高,显示出强有力的抗肿瘤活性和可控的毒性反应。目前,还有一项多中心随机II期试验^[17](NCT03186326)正在接受化疗±靶向治疗的一线治疗后出现进展的MSI-H/dMMR mCRC患者中开展,这项研究旨在比较阿维鲁单抗和标准二线治疗,以期对于阿维鲁单抗组的mPFS有更为积极的预测,希望届时可以得出令人鼓舞的结局,增加ICI在mCRC治疗的可能性和优先性。此外,值得注意的是,MARTINELLI等^[18]设计的西妥昔单抗+阿维鲁单抗方案对MSS mCRC患者显示出了积极的、耐受性良好的再激发反应。该试验对多数患者进行了血浆循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的基线测定,得出KRAS、BRAF等基因的变异情况,后续的试验结果是RAS/BRAF野生型mCRC患者的mPFS和mOS均比具有突变ctDNA的患者更高,提示治疗前的ctDNA基线测定有助于在MSS mCRC患者中识别出可能受益更大的患者。阿维鲁单抗单药治疗效果令人欣喜,故此对可能从中受益的人群的早期甄别和药物应用至关重要。同时阿维鲁单抗目前与其他治疗方案联用对占比较高的MSS/pMMR mCRC患者也显示出良好的反应,所以增加不同联合方案的疗效和安全性评估更有可能扩大受益人群范围。一项AVETUXIRI试验^[19](NCT03608046)探索了阿维鲁单抗+西妥昔单抗+伊立替康联合方案对MSS mCRC患者的临床疗效和安全性,在BRAFV600E野生型队列的10例研究对象中观察到3例部分缓解,mPFS和mOS分别为4.2和12.7个月,免疫相关的不良反应仅出现了1~2级的甲状腺功能减退。提示作用于多个不同位点或机制的治疗药物的联合可能可以覆盖原本无法从单药治疗获益的MSS mCRC患者,且不增加不良反应的发生。

3 CTLA-4 抑制剂相关的研究进展

美国FDA在2019年批准了伊匹木单抗治疗MSI-H/dMMR mCRC^[20]。SUZUKI等^[21]报告了伊匹木单抗单药治疗达成晚期乙状结肠癌的完全缓解的个案。在LENZ等^[22]的一项CheckMate142的II期研究中,未接受过治疗的MSI-H/dMMR mCRC患者接受纳武利尤单抗+低剂量伊匹木单抗治疗,在29.0个月的中位随访时间后,ORR和DCR分别为69%和84%,完全缓解率为13%,mPFS超过24.2个月,提示其具有

强大而持久的临床效益和良好的耐受性。

FUMET等^[23]给予一般情况稳定的未经治疗的mCRC患者FOLFOX+度伐利尤单抗+曲美木单抗联合方案的Ⅱ期临床试验正在进行中,期望通过对PFS、总体反应率等指标的观察评价该联合方案的临床效益,显现通过化疗增加免疫原性的治疗与ICI的联合应用提高预后的潜在观点。CHEN等^[24]开展的一项多中心Ⅱ期随机临床试验表明,针对已接受所有可用的标准全身治疗无效或仍有进展的难治性mCRC成年患者,度伐利尤单抗+曲美木单抗组与最佳支持治疗组的mPFS相近,但ICI组的mOS为6.6个月,大于最佳支持组的4.1个月,且差异具有统计学意义。该试验也提示了联合方案对延长MSS mCRC患者总

生存期具有积极的意义。SEGAL等^[25]针对pMMR mCRC患者开展的一项单中心Ⅱ期研究结果显示,度伐利尤单抗+曲美木单抗+放疗的联合方案尽管未达到预先指定的终点标准,但仍观察到了免疫反应的增强,体现在客观缓解的患者中循环CD8⁺T细胞的活化、增殖和分化增加以及未接受放疗的病灶的远隔反应,表明该联合方案具有一定可行性,有进一步研究的临床价值。

不同作用位点的ICI的联合早期应用或可对机体自身的免疫状态起到一定的保护作用,有利于患者对综合治疗耐受性的提高。本文对近年来针对成年mCRC患者的以上几类ICI治疗临床试验进行了整理汇总(表1)。

表1 近年来针对成年mCRC患者的ICI治疗临床试验汇总

Tab 1 Summary of recent clinical trials of ICI therapy in adult patients with mCRC

Trial (stage)	Target population	Regimen (total)	Key-outcome	TRAE of grade≥3
NCT03274804 ^[10] (I)	MSS/pMMR mCRC	Pembrolizumab+maraviroc (20)	ORR: 5.3%; mPFS: 2.10 months; mOS: 9.83 months	5% (hyperglycemia)
NCT02407990 ^[13] (I)	Advanced CRC	Tislelizumab (21)	ORR: 14.3%	—
NCT03712943 ^[12] (I / I b)	Refractory, MSS/pMMR mCRC	Nivolumab+regorafenib (51)	mPFS: 4.3 months; mOS: 11.1 months	51% (hypertension 16%, rash 10% and lymphopenia 8%)
CheckMate142 ^[11] (NCT02060188) (II)	First-line treatment intolerance or disease progression, MSI-H/dMMR mCRC	Nivolumab (74)	ORR: 31.1%; PFS rate: 50%; OS rate: 73% (median follow-up was 60.9 months); DDC≥12 weeks: 69%	20% (lipase elevation 8%, amylase elevation 3%)
NCT03150706 ^[7] (II)	Age≥20 years, failure of first-line chemotherapy, MSI-H/dMMR or POLE-mutated mCRC	Avelumab (33)	ORR: 28.6%; DCR: 90.5%; mPFS: 3.9 months; mOS: 13.2 months	18.20%
NCT02873195 ^[16] (II)	Disease progression, 89.4% were MSS/pMMR mCRC	Capecitabine+bevacizumab+atezolizumab (87) vs capecitabine+bevacizumab+placebo (46)	mPFS: 4.4 vs 3.6 months; mOS: 10.2 vs 10.3 months	61.6% vs 58.7% (skeptical)
NCT03186326 ^[17] (II)	Age 18–75 years, failure of first-line therapy, MSI-H/dMMR mCRC	Avelumab vs second-line therapy±targeted therapy	Ongoing	—
NCT04561336 ^[18] (II)	Chemotherapy-refractory, wild-type RAS, 92.2% were MSS/pMMR mCRC	Avelumab+cetuximab (77)	mPFS: 3.6 months; mOS: 11.6 months	Rash 14% and diarrhea 4% included
NCT03608046 ^[19] (II)	Wild-type BRAFV600E, MSS/pMMR mCRC	Avelumab+cetuximab+irinotecan (10)	mPFS: 4.2 months; mOS: 12.7 months	0
CheckMate142 ^[22] (NCT04008030) (II)	MSI-H/dMMR mCRC	Nivolumab+low-dose ipilimumab (45)	OS rate at 12, 18 and 24 months were 84.1%, 81.7% and 79.4%; PFS rate at 12, 18 and 24 months were 76.4%, 76.4% and 73.6%	22% (colitis 4%, respiratory failure 2%)
NCT02870920 ^[24] (II)	Refractory CRC	Durvalumab+tremelimumab (118) vs best supportive care (61)	mPFS: 1.8 vs 1.9 months; mOS: 6.6 vs 4.1 months	62% vs 20%

Continued Tab

Trial (stage)	Target population	Regimen (total)	Key-outcome	TRAE of grade≥3
NCT03122509 ^[25] (II)	Chemotherapy-refractory, MSS/pMMR mCRC	Durvalumab+tremelimumab+ radiotherapy (24)	ORR: 8.3%; mPFS: 1.8 months; mOS: 11.4 months (median follow- up was 21.8 months)	25% (diarrhea 13%, colitis 8% and hyperglycemia 8%)
KEYNOTE-177 ^[8] (NCT02563002) (III)	MSI-H/dMMR mCRC	Pembrolizumab (153) vs mFOLFOX6 or FOLFIRI (±bevacizumab/ cetuximab) (154)	mPFS: 16.5 months; mOS: 8.2 months	22% (colitis 3%, hepatitis 3%) vs 66%
IMblaze370 ^[15] (NCT02788279) (III)	Have received other treatments	Atezolizumab+cobimetinib (183) vs atezolizumab (90) vs regorafenib (90)	mOS: 8.87 vs 7.10 vs 8.51 months	61% vs 31% vs 58%

Note: mFOLFOX6—modified folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin-6; FOLFIRI—folinic acid, fluorouracil and irinotecan.

4 TIGIT 抑制剂相关的研究进展

LIANG 等^[26]的研究发现, CRC 患者的肿瘤组织和转移灶中 TIGIT⁺CD8⁺T 细胞浸润显著升高, 且 TIGIT⁺CD8⁺T 细胞表面表达更多的抑制性分子 [PD-1、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activating gene 3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3) 等]。TGF-β1 是 CRC 肿瘤微环境的重要组成部分, T 细胞与 TGF-β1 的共培养以浓度依赖性方式增强了 CD8⁺T 细胞上的 TIGIT 表达, 肿瘤细胞分泌的 TGF-β1 可引起 TIGIT⁺CD8⁺T 细胞扩增和 CD8⁺T 细胞耗竭。以上研究结果表明 TIGIT 可以作为潜在的治疗靶点。THIBAUDIN 等^[27]的体外试验表明, 单独使用替瑞利尤单抗或阿替利珠单抗+替瑞利尤单抗联合方案在一些 MSS-CRC 样本中诱导了肿瘤浸润淋巴细胞的重新激活, 其中联合方案在 46% 的 MSS-CRC 样本中观察到 T 细胞的功能恢复, 表明 TIGIT 抑制剂可逆转 MSS 状态的 mCRC 患者对 PD-1 抑制剂的耐药性。

5 其他免疫检查点的研究进展

除了 PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT, T 细胞上还有着众多的免疫检查点, 包括 LAG-3、TIM-3、T 细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域 (V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation, VISTA) 等。KOYAMA 等^[28]研究证明选择性激活 TIM-3 表达增加可以以类似 PD-1/PD-L1 抑制 T 细胞功能及促进 T 细胞衰竭的方式达成免疫逃避。LAG-3 与 CTLA-4、PD-L1 之间存在相似性, 在 MSI-H 的肿瘤

细胞中的表达水平显著上调。LAG-3 的表达水平与 CRC 患者的预后呈负相关, 可能与 CRC 患者表现出 LAG-3⁺TIM-3⁺调节性 T 细胞的富集相关^[29]。这些免疫检查点的研究目前处于早期阶段, 尚未完成与 mCRC 有关的临床转化。

6 结语

对于发病率和死亡率都“名列前茅”的 mCRC, 免疫治疗弥补了传统治疗方案力有不逮的一部分空白。层出不穷的免疫治疗手段在动物试验和临床试验中都显示出了强大的治疗效果, 特别是 ICI 在 MSI-H/dMMR mCRC 患者中展现出的有效且持久的药物反应。基于此, 多种药物已被列入一线治疗队列中。虽然免疫治疗临床使用前景光明, 但对于 MSS/pMMR mCRC 患者, ICI 的治疗有效性仍很局限。令人满怀希望的是, 目前已有免疫治疗的联合应用, 免疫治疗与一线放化疗、靶向等治疗的联合方案在 MSS/pMMR mCRC 中取得一定进展, 通过增加不同机制的干预展现出不同联合方案可观的协同性。与免疫治疗相关的不良反应事件需要受到严密的临床监测, 通过及时的停药或对症治疗等干预提高安全性。通过对免疫治疗机制的进一步研究并加以利用, 有助于更多的免疫治疗位点被发现。总而言之, ICI 在 mCRC 治疗中具有强大的生命力, 所以更加有必要通过更精确的个体化识别和更复杂的联合方案进一步增加可以从 ICI 治疗中受益的患者群体。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。
All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

涂娟娟负责论文撰写, 金志明负责论文修改。两位作者均阅读并同意最终稿件的提交。

The manuscript was drafted by TU Juanjuan and revised by JIN Zhiming. Both authors have read the last version of paper and

consented for submission.

- Received: 2022-05-20
- Accepted: 2022-10-27
- Published online: 2023-02-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2020, 58(8): 561-585.
- [2] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, ADAM R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1386-1422.
- [3] ZHANG Y Y, SUN Z, MAO X X, et al. Impact of mismatch-repair deficiency on the colorectal cancer immune microenvironment[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85526-85536.
- [4] MABY P, TOUGERON D, HAMIEH M, et al. Correlation between density of CD8⁺ T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: a rationale for personalized immunotherapy[J]. Cancer Res, 2015, 75(17): 3446-3455.
- [5] MARCUS L, LEMERY S J, KEEGAN P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13): 3753-3758.
- [6] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359.
- [7] KIM J H, KIM S Y, BAEK J Y, 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.
- [8] ANDRÉ T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [9] GOMAR M, NAJAFI M, AGHILI M, et al. Durable complete response to pembrolizumab in microsatellite stable colorectal cancer[J]. Daru, 2021, 29(2): 501-506.
- [10] HAAG G M, SPRINGFELD C, GRÜN B, et al. Pembrolizumab and maraviroc in refractory mismatch repair proficient/microsatellite-stable metastatic colorectal cancer: the PICCASSO phase I trial[J]. Eur J Cancer, 2022, 167: 112-122.
- [11] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [12] KIM R D, KOVARI B P, MARTINEZ M, et al. A phase I/IIb study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer[J]. Eur J Cancer, 2022, 169: 93-102.
- [13] DESAI J, DEVA S, LEE J S, et al. Phase I/A/IIb study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000453.
- [14] TAPIA RICO G, PRICE T J. Atezolizumab for the treatment of colorectal cancer: the latest evidence and clinical potential[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(4): 449-457.
- [15] ENG C, KIM T W, 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.
- [16] METTU N B, OU F S, ZEMLA T J, et al. Assessment of capecitabine and bevacizumab with or without atezolizumab for the treatment of refractory metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(2): e2149040.
- [17] TAÏEB J, ANDRÉ T, EL HAJBI F, et al. Avelumab versus standard second line treatment chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with microsatellite instability: the SAMCO-PRODIGE 54 randomised phase II trial[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(3): 318-323.
- [18] 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.
- [19] VAN DEN EYNDE M, HUYGHE N, DE CUYPER A, et al. Interim analysis of the AVETUXIRI trial: avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) — a proof of concept, open-label, nonrandomized phase IIa study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3 suppl): 80.
- [20] MORSE M A, HOCHSTER H, BENSON A. Perspectives on treatment of metastatic colorectal cancer with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Oncologist, 2020, 25(1): 33-45.
- [21] SUZUKI S, KAWAKAMI H, MIKE T, et al. Complete remission of colon cancer with ipilimumab monotherapy[J]. Intern Med, 2021, 60(6): 957-958.
- [22] LENZ H J, 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.
- [23] FUMET J D, ISAMBERT N, HERVIEU A, et al. Phase I/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MEDI4736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer[J]. ESMO Open, 2018, 3(4): e000375.
- [24] CHEN E X, JONKER D J, LOREE J M, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian cancer trials group CO. 26 study[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6): 831-838.
- [25] SEGAL N H, CERCEK A, KU G, et al. Phase II single-arm study of durvalumab and tremelimumab with concurrent radiotherapy in patients with mismatch repair-proficient metastatic colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2200-2208.
- [26] LIANG R P, ZHU X D, LAN T Y, et al. TIGIT promotes CD8⁺T cells exhaustion and predicts poor prognosis of colorectal cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(10): 2781-2793.
- [27] THIBAUDIN M, LIMAGNE E, HAMPE L, et al. Targeting PD-L1 and TIGIT could restore intratumoral CD8 T cell function in human colorectal cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(10): 2549-2563.
- [28] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10501.
- [29] MA Q, LIU J N, WU G L, et al. Co-expression of LAG3 and TIM3 identifies a potent Treg population that suppresses macrophage functions in colorectal cancer patients[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45(10): 1002-1009.

[本文编辑] 张慧俊

