

结肠癌免疫检查点抑制剂研究进展

丁呈圣 金志明

摘要 结直肠癌(CRC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,严重影响患者的生存及生活质量。目前对结直肠癌患者的治疗手段以手术、放化疗为主。而靶向治疗虽显著改善了患者的预后,但是CRC的病死亡率并没有明显降低,因此亟需新的治疗手段。近年来,免疫治疗成为肿瘤治疗的新热点,研究发现,肿瘤免疫逃避参与肿瘤的发生、发展、转移、复发。与传统治疗手段比较,免疫检查点治疗在临床试验中展示出长久的较好疗效及耐受。在dMMR-MSI-H结直肠癌患者中,免疫检查点抑制剂(派姆单抗、纳武单抗)已经取得令人欣喜的疗效,这表明了免疫治疗在dMMR-MSI-H结直肠癌患者中具有巨大的前景。在pMMR-MSI-L结直肠癌患者相关的免疫治疗进展方面,讨论了针对不同免疫微环境所使用的新型治疗方案。这些可以与现有的免疫检查点抑制剂互补,更好地治疗异质性肿瘤患者。除此之外,由于肿瘤的异质性,相同的免疫治疗方案在不同结直肠癌患者中表现出的疗效具有明显的差异。通过生物学标志物可以区分出结肠癌患者的亚型,根据不同的亚型采用更具针对性的免疫治疗方案以改善患者的预后。

关键词 结直肠癌 免疫治疗 dMMR-MSI-H pMMR-MSI-L 生物学标志物 预后

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.003

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见但也可预防的肿瘤,在全球范围内,结直肠癌在所有癌症中发生率排第4位,病死率排第2位^[1]。结直肠癌的发生率在发达国家最高,但随着经济的不断发展,世界其他地区的发生率也在不断上升。早期的肠镜筛查和治疗技术改善了患者的预后,但是CRC的病死亡率、复发率并未明显降低。因此患者迫切需要一种更为有效的治疗手段。在过去的十年中,免疫治疗由于成功地在以前难以治疗的实体肿瘤中实现了长期持久的反应而成为研究热点。例如,在黑色素瘤、肾癌和非小细胞肺癌等肿瘤中,免疫治疗均能显著抑制晚期肿瘤的进展,延长患者的生存期,这也给CRC患者带来了治疗希望。

肿瘤T细胞浸润往往预示着较好的免疫治疗反应和预后,这就提示了免疫编辑(immunoediting)可能在控制肿瘤增长方面起到作用。免疫系统通过T细胞表面的T细胞受体(TCR)和细胞表面表达的具有主要组织相容性复合体(MHC)I类分子的多肽复合物结合来区分自我和非自我细胞,当然也通过这种方式来区分肿瘤细胞。但是仅通过TCR识别多肽-MHC I类复合物还不足以激活T细胞。TCR-MHC

信号通路由共刺激信号或共抑制信号调节,因此肿瘤细胞可以利用这个机制来逃避破坏^[2]。免疫检查点抑制剂(ICIs)作用于共抑制受体,例如细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)和T细胞上的细胞程序性死亡受体1(PD-1)或其配体,如肿瘤细胞表达的细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)。因此,ICIs可以预防T细胞的功能障碍和凋亡,增强T细胞的活化从而增强对肿瘤细胞的杀伤作用。同时,突变发生率与免疫治疗反应的相关性表明,具有高度突变负荷的肿瘤细胞产生并表达更多的多肽类肿瘤抗原,从而使这些肿瘤细胞更有可能被识别为非自身细胞,进而引发T细胞的激活和细胞毒性杀伤作用。因此寻找对CRC患者有效的免疫治疗方案及相关生物学标志物显得尤为重要。故本文通过阐述免疫治疗在CRC应用中的相关机制和临床研究进展,为今后结直肠癌的研究和临床治疗提供建议和参考。

一、结直肠癌共识分子亚型分类

结直肠癌是一种基因异质性疾病,肿瘤的发生、生长和进展可能涉及多种不同的分子途径。通过对不同平台获得的结直肠癌分子基因表达谱进行全面的评估和比较,建立了基于肿瘤和肿瘤周边浸润性基质基因表达的共识分子亚型(CMS)分型体系。根据CMS分型体系,主要将结直肠癌分为4种共识分子亚型。(1)CMS1(微卫星不稳定性免疫分型,约占14%):一种“超级突变”肿瘤,通常具有微卫星高度

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(16140900302)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院普外科

通讯作者:金志明,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:jzmgyp

@aliyun.com

不稳定 (MSI-H) 的特性,存在着 BRAF 突变和明显的免疫浸润,通常与复发后存活率降低有关。(2) CMS2 (常见的分型,约占 37%):通常表现的特征为 WNT/MYC 信号通路激活。(3) CMS3 (代谢分型,约占 13%):通常表现的特征为代谢通路的失常、KRAS 基因突变。(4) CMS4 (间叶细胞亚型,约占 23%):通常表现的特征为 TGF- β 通路的激活,血管再生、间质浸润及炎性浸润较其他亚型明显增强^[3]。根据肿瘤微环境之间的差异,具有高度免疫细胞浸润的 CMS1、CMS4 亚型可归为“热”肿瘤,而 CMS2、CMS3 亚型因缺乏免疫细胞浸润被归为“冷”肿瘤。

在 CMS 分型体系中,DNA 错配修复缺失及微卫星不稳定 (dMMR-MSI-H) 的结直肠癌被划分到 CMS1 中。因为高度的淋巴细胞浸润,CMS1 又被称为免疫分型,这一分型对免疫治疗有着较好的反应。而有一些结直肠癌,虽然没有 DNA 错配修复的缺失 (pMMR),但因为聚合酶校正域突变,进而产生了更大的肿瘤突变负荷。免疫治疗对此类结肠癌也表现出一定疗效^[4]。

二、dMMR-MSI-H 和 pMMR-MSI-L 结直肠癌

根据肿瘤的突变模式可将结直肠癌划分为两组:(1)具有 DNA 错配修复缺失及微卫星不稳定特征 (dMMR-MSI-H) 伴高度肿瘤突变负荷的 CRC。(2)无 DNA 错配修复缺失及微卫星稳定特征 (pMMR-MSI-L) 伴低肿瘤突变负荷的 CRC。MMR 状态可以通过 MMR 蛋白 (MLH1、MSH2、MSH6 或者 PMS2) 免疫组化染色或者利用 PCR 技术判断。通过对肿瘤二代测序 (next-generation sequencing) 结果进行生信分析可以准确地检测 MSI 状态。在 dMMR-MSI-H 肿瘤患者中,肿瘤被免疫细胞高度浸润,例如 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs)、T 辅助细胞 1 (TH1)、CD4⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞和巨噬细胞。此外与其他类型的 CRC 比较,dMMR-MSI-H CRC 在肿瘤微环境中富含 I 型干扰素^[5]。然而,这两个特征之间的相关性并没有得到认真地研究,而且针对结直肠癌 ICIs 的临床试验没有专门把 TILs 作为预测生物学标志物。

有大约 15% 的 CRC 为 dMMR-MSI-H。dMMR-MSI-H 的出现往往预示着疾病有较好的预后,II 期 dMMR-MSI-H 肿瘤与 II 期 pMMR-MSI-L 肿瘤比较具有更低的复发风险。在合并分析中,与 MSI 相关的总生存期 (OS) 风险比 (hazard ratio, HR) 为

0.65 (95% CI: 0.59 ~ 0.71)。而转移性 dMMR-MSI-H 肿瘤患者的预后并不理想,但是在这些肿瘤中,PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的表达仍显著上调。这些观察结果表明,dMMR-MSI-H CRC 患者可能对免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 具有良好的反应^[5]。

三、dMMR-MSI-H 结直肠癌的免疫治疗

1. PD-1 抑制剂单药治疗:在 KEYNOTE (KN)-016 的 II 期临床试验中,给 41 例耐药的 pMMR-MSI-L 和 dMMR-MSI-H 结直肠癌患者及 dMMR 非结直肠癌患者予以每 3 周 10mg/kg 剂量的派姆单抗。结果显示,在 10 例 dMMR-MSI-H 结直肠癌患者中,总缓解率 (ORR) 为 40%,而在 18 例 pMMR-MSI-L 结直肠癌患者中,ORR 为 0。此外,大量的体细胞突变与更长的无进展生存 (PFS) 相关。在更新的 KEYNOTE (KN)-016 试验中,86 例 dMMR 肿瘤患者的总缓解率 (ORR) 为 52%,完全缓解率 (CRR) 为 12%。2 年无进展生存率为 59%,2 年总生存率为 72%^[6]。

Overman 等^[7]在多中心、开放的 II 期临床试验中证实了单用纳武单抗在 dMMR-MSI-H 结直肠癌患者中有显著的疗效,该试验在 2014 年 3 月 12 日 ~ 2016 年 3 月 16 日共招募了 74 例 dMMR-MSI-H 结直肠癌患者,其中 62 例 (84%) 患者接受了两种或以上化疗方案。试验中这些患者每 2 周以 3mg/kg 剂量静脉给药纳武单抗。最后研究结果显示 31.1% (23/74, 95% CI: 20.8% ~ 42.9%) 的患者得到客观缓解,68.9% (51/74, 95% CI: 57% ~ 79%) 的患者疾病控制长达 12 周或以上,其中有 8 例患者缓解时间达 12 个月以上。

虽然总的来说患者对于这些药物的耐受性良好,但是临床效果往往伴随着药物相关的不良反应 (AEs),例如疲劳 (23%)、腹泻 (21%)、瘙痒 (14%) 或皮疹 (11%)。脂肪酶 (8%) 或淀粉酶 (3%) 的升高是最常见的 3 级或 4 级不良反应。

2. PD-1 和 CTLA-4 抑制剂联合免疫治疗:在 2018 年欧洲肿瘤医学协会 (ESMO) 年会上,Lenz 等^[8]报道了纳武单抗 (第 1 周 3mg/kg,之后每 2 周 1 次至第 13 周) 和低剂量伊匹单抗 (1mg/kg,第 1、4、8、11 周) 联合治疗对于前期未接受治疗的转移性 dMMR-MSI-H 结直肠癌患者的疗效及安全性评估结果。在入组的 45 例患者中,中位随访时间为 13.8 个月,客观缓解率为 60%,疾病控制率为 84%,7% 的

患者达到完全缓解。12 个月无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 分别为 77%、83%, 并且药物治疗相关的毒性不良反应程度可以接受。

在未转移患者中, 7 例 dMMR - MSI - H 结直肠癌患者接受了 4 周的新辅助化疗及纳武单抗 (3mg/kg, 第 1、15 天) 联合伊匹单抗 (1mg/kg, 第 1 天) 治疗^[9]。7 例患者中有 4 例在肿瘤切除后出现无活性肿瘤细胞, 而其余患者均表现为肿瘤的相关降期和肿瘤组织退缩 (1% ~ 2% 活性肿瘤细胞)。

3. PD - L1 抑制剂 (阿特朱单抗) 和抗 VEGF 抗体 (贝伐单抗) 联合免疫治疗: PD - L1 抑制剂联合抗 VEGF 抗体贝伐单抗治疗肾癌效果良好。最近, 该联合治疗方案在 10 例 dMMR - MSI - H 结直肠癌患者中进行了 Ib 期研究。该治疗方案具有良好的耐受性, 并且患者的疾病控制率达到了 90%, 客观缓解率达到了 30%^[10]。

综上所述, 可以发现 PD - 1/PD - L1 抑制剂联合其他免疫检查点抑制剂或靶向治疗对 CRC 患者具有更好的疗效。这为针对 CRC 的治疗提供了重要参考。

四、pMMR - MSI - L 结直肠癌的免疫治疗

与 dMMR - MSI - H 结直肠癌患者不同, 单一的免疫治疗在 pMMR - MSI - L 结直肠癌患者中并未表现出临床疗效。PD - 1 抑制剂和其他免疫检查点分子 (如 CTLA - 4) 抑制剂的联合治疗可能对一小部分 pMMR - MSI - L 结直肠癌患者有疗效, 但是其余大部分的 pMMR - MSI - L 结直肠癌患者需要其他的免疫治疗方案。肿瘤周围缺乏免疫细胞似乎是影响疗效的主要因素。通过促进肿瘤周围免疫细胞浸润或者增强肿瘤细胞的免疫原性或许可以增强免疫治疗的疗效。

已有相关报道显示, 化疗、分子靶向治疗和放疗可能导致癌细胞的免疫原性细胞死亡 (ICD)。这可能是因为损伤相关的分子模式 (DAMPs) 释放后被机体的树突细胞 (DC) 所识别并将这些抗原递呈给 CD8⁺ 细胞毒性淋巴细胞, 从而激活这些细胞的抗肿瘤活性^[11]。因此, 免疫检查点抑制剂联合其他抗肿瘤治疗方案可能克服 pMMR - MSI - L 结直肠癌患者对免疫治疗的耐药性。

1. 化疗药物、分子靶向药物联合 PD - L1 抑制剂治疗: 化疗及分子靶向药物的联合使用是目前转移性结直肠癌患者的标准一、二线治疗方案。而最新的实验表明, 化疗药物的抗肿瘤活性不仅是由于对癌细胞

的直接细胞毒性作用, 还可能是由于刺激机体产生免疫反应。事实上传统的化疗可以通过诱导免疫原性细胞死亡和阻断免疫耐受机制来增强癌细胞的免疫原性。

血管内皮生长因子 (VEGF) 在血管生成、组织和伤口修复过程中起到重要的作用, 并且 VEGF 的过度表达可促使肿瘤新生血管的形成。除此之外, VEGF 还可以通过一系列的途径来调节肿瘤微环境 (TME) 的免疫功能, 例如减少 T 细胞从淋巴结向肿瘤组织迁移, 上调抑制性免疫检查点分子 (PD - 1、PD - L1、CTLA - 4、LAG3), 下调 MHC I, 减少 CD8⁺ 细胞的活化^[12]。

在 REGONIVO 的 Ib 期试验中, 入组了 50 例患者 (25 例胃癌患者、25 例结直肠癌患者)。所有患者都曾接受过至少 2 个疗程的化疗, 其中 96% 的患者接受过抗血管生成抑制剂治疗。7 例胃癌患者曾接受过免疫检查点抑制剂治疗。在入组的结直肠癌患者中有 1 例为 dMMR - MSI - H 患者, 其余皆为 pMMR - MSI - L 患者。在剂量探索阶段, 瑞格非尼联合纳武单抗治疗评估最大耐受剂量 (MTD)。在剂量扩增阶段, 患者每天注射瑞戈非尼 80 ~ 160mg, 连续注射 3 周, 停 1 周, 每 2 周注射 1 次纳武单抗 (3mg/kg)。主要的研究终点是第 1 周期 (4 周) 内剂量限制毒性 (DLT), 以评估该治疗方案的最大耐受剂量和推荐剂量。20 例 (40%) 患者观察到客观治疗反应, 其中 11 例为胃癌患者, 11 例为 pMMR - MSI - L 结直肠癌患者, 1 例为 dMMR - MSI - H 结直肠癌患者。胃癌患者中位无进展生存期为 5.6 个月, 结直肠癌患者中位无进展生存期为 7.9 个月。至于治疗方案的毒性不良反应, 在剂量探索阶段当瑞格非尼的注射剂量为 160mg 时观察到 3 个剂量限制性毒性 (dose limiting toxicities, DLTs) 分别为 3 级皮疹、结肠穿孔、蛋白尿, 将瑞格非尼的注射剂量调整为 120mg 或 80mg 时, 上述 DLTs 消失。在剂量扩展阶段, 因瑞格非尼的注射剂量为 120mg 时频发 3 级皮疹, 所以将剂量调整为 80mg^[13]。

瑞格非尼 80mg 联合纳武单抗治疗方案安全性可控, 在 pMMR - MSI - L 结直肠癌患者中具有令人鼓舞的抗肿瘤活性。这保证了该治疗方案在更大队列中的进一步研究。

除此之外, 最近有一项研究评估了 PD - L1 抑制剂阿特朱单抗和贝伐单抗联合治疗 (A 组) 及相同的联合方案中加改良的 FOLFOX6 化疗 (B 组)^[14]。在

A 组中,14 例化疗耐受的结直肠癌患者每 3 周接受 1 次阿特朱单抗(20mg/kg)和贝伐单抗(15mg/kg)治疗,有 1 例(7%)患者出现部分缓解(PR),9 例患者达到疾病稳定(SD)。在 B 组中,23 例化疗耐受的患者每 2 周接受 1 次阿特朱单抗(800mg)、贝伐单抗(10mg/kg)和改良的 FOLFOX6 联合治疗,患者的客观缓解率达到了 52%(12/23),并且中位无进展生存期和缓解持续时间分别为 14.1 个月和 11.4 个月。

2. 溶瘤病毒联合免疫治疗:溶瘤病毒是一种转基因病毒,能够选择性地识别并杀死肿瘤细胞,从而避免对机体正常组织的损伤。目前溶瘤病毒在临床试验中被用于特异性溶解肿瘤细胞和刺激机体产生抗肿瘤免疫反应。之前接受过其他治疗的结直肠癌患者在接受溶瘤细胞牛痘病毒(一种造血生长因子,用于表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,能促进树突状细胞的分化、成熟和功能,并诱导肿瘤反应性 T 细胞)治疗后,有 67%($n=10$)的患者达到了病情稳定。至于安全性方面,一项研究溶瘤病毒联合 CTLA-4 抑制剂(tremelimumab)、PD-L1 抑制剂(度伐单抗)的 I/II 期试验表明,每 2 周注射 1 次溶瘤病毒并不会导致剂量限制性毒性^[15]。

3. 双特异性抗体治疗:双特异性抗体是一类新型的工程抗体,具有与两个不同靶点结合的能力。CEA-TCB(也称为 RG7802 或 RO6958688)是一种 T 细胞双特异性抗体,能同时结合肿瘤细胞上的癌胚抗原(CEA)和 T 细胞上的 CD3。肿瘤细胞和 T 细胞之间相互交联可促使 T 细胞聚集、激活、肿瘤浸润及炎症。目前已有两项 I 期试验对 CEA-TCB 展开研究:作为单一疗法(NCT02324257)及联合阿特朱单抗治疗(NCT02650713),截止到 2017 年 3 月数据显示,在转移性 pMMR-MSI-L 结直肠癌患者中,接受 CEA-TCB 联合阿特朱单抗治疗的患者,其缓解率达到 18%($n=2$),64% 患者($n=7$)病情稳定(SD),总体疾病控制率达到 82%,并且药物的毒性不良反应可以接受。CEA-TCB 是第 1 个在实体肿瘤,特别是在 MSI-L 结直肠癌患者中具有疗效的 T 细胞双特异性抗体,相关的研究目前仍在继续。

五、免疫治疗疗效相关的生物学标志物

免疫治疗在在肿瘤治疗领域有着广泛的应用前景,为晚期或耐药性结直肠癌患者提供了一种新型的治疗手段。但是综上所述可知,不同类型的结直肠癌患者对免疫治疗的应答存在着明显的差异。因此预测免疫治疗的疗效和寻找疗效相关的生物学标志物

在结直肠肿瘤的治疗过程中显得尤为重要。

1. 肿瘤突变负荷及肿瘤新生抗原:在结直肠癌或其他肿瘤患者中,dMMR-MSI-H 状态作为一个明确的生物学标志物往往预示着患者对免疫治疗具有良好的应答反应。但是在临床工作中,医护人员需要更为精准及可靠的生物学标志物来指导治疗方案。肿瘤突变负荷是一个预测潜在反应的重要标志,但是仅凭高突变负荷并不足以驱动免疫反应。dMMR-MSI-H 结直肠癌患者的基因突变负荷比 pMMR-MSI-L 结直肠癌患者高近 20 倍,这促使了肿瘤新生抗原表位的产生,而肿瘤新生抗原表位通常被认为是人体通过 T 细胞浸润、细胞溶解活性产生抗肿瘤免疫反应的“引发装置”及目标。在许多恶性肿瘤中,体细胞突变负荷和肿瘤新生抗原密度与免疫检查点阻断的疗效有关。研究数据显示,突变相关肿瘤新生抗原(MANAs)的累积可促进 T 细胞的多样性^[16]。此外,特定的 MANAs 可能驱动机体的免疫应答。例如,高水平表达的克隆性肿瘤抗原似乎可作为免疫应答的标志。然而,由肿瘤异质性引起的亚克隆肿瘤新生抗原则预示着免疫治疗耐受^[17]。

研究表明,高突变负荷不一定总是驱动免疫治疗反应的必要因素。在早期结直肠癌患者中肿瘤浸润 CD3⁺CD8⁺淋巴细胞的表达水平与 MSI 和 MMR 状态比较,可更好地预示临床结果^[18]。结合肿瘤微环境的免疫原性特征和突变负荷可能比单独预测免疫治疗反应更准确。

2. POLE 和 POLD1 突变:POLE 和 POLD1 是 DNA 合成、修复过程中两个重要的关键酶,它们可以确保基因组的正确复制。POLE 和 POLD1 基因核酸外切酶区域的突变改变了酶校正活性(enzyme proof-reading activity),这一改变导致了 DNA 错配修复的缺失,进而导致大量突变的累积,这意味着形成肿瘤的高风险性。

在 pMMR 结直肠癌患者中,大约有 1%~2% 的患者发现 POLE 突变。然而,在 50 岁以下患者中,突变的发生率上升到 5%~7%。这种罕见的“超突变”肿瘤表现出了与 dMMR CRC 相似的临床病理学特征,例如高水平的肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)表达,免疫检查点分子的上调,细胞毒性 T 细胞标志物和效应细胞因子的增加,这些往往意味着免疫原性的增强。与 pMMR 型野生型结直肠癌患者比较,具有 POLE 突变的 II~III 期结直肠癌患者术后复发的风险较低^[19]。Gong 等^[4]研究发现,携带 POLE 突变的 pM-

MR 结直肠癌患者在接受派姆单抗单药治疗时表现出了持久的临床反应。可能在不久的将来, POLE/POLD1 突变将与 MMR 一起进行检测, 以便更好地确定可能受益于免疫治疗的结直肠癌患者。

3. 肠道微生物: 在最近的一项研究中, Tanoue 等^[20]区分了 11 种健康人类相关菌株, 它们协同诱导干扰素 CD8 T 细胞, 从而使机体耐受细胞内的病原体, 并且与免疫检查点抑制剂联合使用能有效抑制肿瘤生长。此外, Cremonesi 等^[21]研究发现肠道微生物可以促使 T 细胞向结直肠肿瘤组织迁徙。

值得注意的是, 结直肠癌患者中的梭杆菌属与低水平 T 细胞浸润、较差的临床预后和微卫星不稳定性 (MSI) 相关。进一步研究发现, 此时 MSI 与 CpG 岛甲基化表型 (CIMP) 和 BRAF 突变状态无关。根据肿瘤的 MSI 状态, 具核梭杆菌与机体免疫反应之间的关系也存在差异。在高度微卫星不稳定 (MSI-H) 的肿瘤中, 具核梭杆菌与 TILs 的表达水平呈负相关, 而在非 MSI-H 的肿瘤中, 具核梭杆菌与 TILs 的表达水平呈正相关。根据 Guinney 等提出的结直肠癌 4 种共识分子亚型 (CMS), Purcell 等^[22]将 34 例完成 RNA 测序的结直肠癌组织样本划分至对应的亚型后发现不同的结直肠癌亚型有着截然不同的细菌群落。在最具侵袭性的亚型 (CMS1) 中, 发现富集着梭杆菌和拟杆菌, 而厚壁菌和变形杆菌则减少。另一项针对结肠肿瘤和正常邻近组织及黏膜样本的研究显示, dMMR 结直肠癌中的脆弱拟杆菌和具核梭杆菌的数量明显多于 pMMR 结直肠癌^[23]。

因此, 识别肠道微生物的类别及富集程度或许可以指导医护人员筛选对免疫治疗敏感的结直肠癌患者。这对患者的精准化治疗、避免免疫治疗的滥用具有重要意义。

六、展 望

随着人们对免疫检查点抑制剂在激活机体免疫应答反应的作用机制的不断了解, 肿瘤免疫治疗已成为一种新的有效的治疗策略。选择性使用抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4 单克隆抗体的免疫治疗已经在一些肿瘤治疗过程中表现出了令人欣喜的效果。然而, 即使对于这些癌症, 免疫治疗也并非对所有患者有效, 因而需要多种不同的免疫治疗方案、生物学标志物来对患者进行个性化的精准治疗。

为了发现更多的可预测疗效的生物学标志物和更为有效的治疗策略, 人们需要更进一步地了解影响结直肠癌免疫能力的分子机制。由于肿瘤的异质性,

如何在结直肠癌患者中高效、精准地识别那些具有特定肿瘤类型、肿瘤浸润基质分子和功能特征的患者, 使患者可以通过免疫治疗得到有效治疗, 这是未来需要解决的问题。随着医学科学领域研究的不断进步, 通过基因组学、免疫分析、单细胞转录、T 细胞受体表型以及提供人类免疫抵抗机制数据的前沿临床试验等可以深入了解肿瘤细胞及其免疫微环境之间的关系。通过对肿瘤及其免疫微环境的不断探索, 希望在不远的将来能够改进目前的治疗策略, 以克服结直肠肿瘤患者免疫治疗的主要耐药性, 从而显著改善患者预后。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy [J]. Cancer Discovery, 2018, 8(9): 1069-1086
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer [J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1350-1356
- Gong J, Wang C, Lee PP, *et al.* Response to PD-1 blockade in microsatellite stable metastatic colorectal cancer harboring a mutation [J]. JNCCN, 2017, 15(2): 142-147
- Llora NJ, Cruise M, Tam A, *et al.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints [J]. Cancer Discovery, 2015, 5(1): 43-51
- 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
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191
- Morse MA, Overman MJ, Hartman L, *et al.* Safety of nivolumab plus low-dose Ipilimumab in previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer [J]. Oncologist, 2019, 24(11): 1453-1461
- 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
- Hochster HS, Bendell JC, Cleary JM, *et al.* Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI)-high metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(4_suppl): 673

- 11 Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, *et al.* Polymerase proofreading domain mutations; new opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113(2): 42–48
- 12 Chen DS, Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy [J]. *Cancer J*, 2018, 24(4): 193–204
- 13 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, Doi: 10.1200/JCO.19.03296
- 14 Ottaiano A, Capozzi M, Tafuto S, *et al.* Folfiri – aflibercept vs. folfiri – bevacizumab as second line treatment of RAS mutated metastatic colorectal cancer in real practice [J]. *Front Oncol*, 2019, 9(7): 66
- 15 Morelli MP, Xie C, Brar G, *et al.* A phase I / II study of pexa – vec oncolytic virus in combination with immune checkpoint inhibition in refractory colorectal cancer: safety report [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 646
- 16 Li B, Li T, Pignon JC, *et al.* Landscape of tumor – infiltrating T cell repertoire of human cancers [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(7): 725–732
- 17 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, *et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non – small cell lung cancer [J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(3): 264–276
- 18 Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, *et al.* International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128–2139
- 19 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
- 20 Temraz S, Nassar F, Nasr R, *et al.* Gut microbiome: a promising biomarker for immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4155
- 21 Cremonesi E, Governa V, Garzon JFG, *et al.* Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer [J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1984–1994
- 22 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
- 23 Hale VL, Jeraldo P, Chen J, *et al.* Distinct microbes, metabolites, and ecologies define the microbiome in deficient and proficient mismatch repair colorectal cancers [J]. *Genome Med*, 2018, 10(1): 78

(收稿日期: 2020 – 06 – 14)

(修回日期: 2020 – 06 – 30)

(上接第 3 页)

- 7 Chung M, Bernheim A, Mei X, *et al.* CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019 – nCoV) [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 202–207
- 8 中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会, 中国性病艾滋病防治协会感染(传染病)影像工作委员会, 中华医学会放射学分会传染病学组, 等. 新型冠状病毒肺炎影像学辅助诊断指南[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(3): 321–331
- 9 Yoon SH, Lee KH, Kim JY, *et al.* Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID – 19): analysis of nine patients treated in Korea [J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(4): 494–500
- 10 Shi H, Han X, Jiang N, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID – 19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(4): 425–434
- 11 Chung M, Bernheim A, Mei X, *et al.* CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019 – nCoV) [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 202–207
- 12 Ai T, Yang Z, Hou H, *et al.* Correlation of chest CT and RT – PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID – 19) in China: a report of 1014 cases [J]. *Radiology*, 2020, 296(2): E32–E40
- 13 Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, *et al.* Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS – CoV) infection: chest CT findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(4): 782–787
- 14 Das KM, Lee EY, Enani MA, *et al.* CT correlation with outcomes in 15 patients with acute middle east respiratory syndrome coronavirus [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(4): 736–742
- 15 Choi WJ, Lee KN, Kang EJ, *et al.* Middle east respiratory syndrome – coronavirus infection: a case report of serial computed tomographic findings in a young male patient [J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(1): 166–170
- 16 Das KM, Lee EY, Al Jawder SE, *et al.* Acute middle east respiratory syndrome coronavirus: temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(3): W267–W274
- 17 Song F, Shi N, Shan F, *et al.* Emerging 2019 novel coronavirus (2019 – nCoV) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 210–217
- 18 Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, *et al.* Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS – CoV) infection: chest CT findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(4): 782–787
- 19 Das KM, Lee EY, Enani MA, *et al.* CT correlation with outcomes in 15 patients with acute Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(4): 736–742

(收稿日期: 2020 – 06 – 17)

(修回日期: 2020 – 11 – 18)