

结直肠癌免疫治疗现状及进展

陈功

(广州中山大学肿瘤医院结直肠科, 广州 510060)

[摘要] 结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗, 正处在“MSI 时代”, 因为微卫星不稳定性 (MSI) 或错配修复基因状态 (MMR) 是目前最佳的疗效预测指标。基于 MSI 状态, 可以根据对免疫治疗的疗效将结直肠癌患者分为两个群体: “优势人群”——MSI-H/dMMR 型肠癌 (简称 MSI-H 型肠癌); “无效人群”——MSS/pMMR 型肠癌 (简称 MSS 型肠癌)。对于前者, 免疫治疗不论是单药抗 PD-1 单抗 (帕博利珠单抗或纳武利尤单抗) 还是联合抗 CTLA-4 单抗 (伊匹木单抗) 的双抗免疫疗法, 均取得了良好的效果, 联合治疗疗效优于单药治疗, 但毒性也增加; 另一方面, 在优势人群中免疫治疗不断开疆拓土, 从晚期疾病的后线治疗、一线治疗, 到早期疾病的新辅助治疗, 均展现出疗效。所以, 对于 MSI-H 型肠癌, 免疫治疗将会成为重要的治疗组成部分。反之, MSS 型肠癌真正属于“无效人群”, 不管免疫单药或联合治疗, 还是免疫治疗联合化疗及抗血管生成治疗、联合 MEK 抑制剂等的努力均告失败; 该群体治疗的革命性进展有赖于肿瘤免疫基础研究的突破。因此, 对于 MSS 型肠癌, 除非是临床研究, 目前不推荐常规使用免疫治疗。

[关键词] 结直肠肿瘤; 微卫星不稳定性; 微卫星稳定性; 免疫治疗; 药物疗法, 联合; 肿瘤辅助疗法; B7-H1 抗原; CTLA-4 抗原

[中图分类号] R735.34

[文献标志码] A

2015 年, 美国霍普金斯医院的 LE 等^[1]首次发现了具有错配修复缺陷 (dMMR) 或高度微卫星不稳定性 (MSI-H) 分子表型转移性结直肠癌 (mCRC) 能从免疫检查点抑制剂程序性死亡配体 1 (PD-L1) 单抗帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 免疫治疗中显著获益, 开启了 CRC 免疫治疗的 MSI 时代。近几年该领域的研究方兴未艾, 如果按照 MSI 状态划分人群, MSI-H 型 CRC 大概就属于对免疫治疗敏感的所谓“热肿瘤”, 近几年取得众多进展; 而微卫星稳定型 (MSS) CRC 则属于对免疫治疗不敏感的所谓“冷肿瘤”, 近几年尽管多方努力, 目前仍然一筹莫展。本文将对此做一详尽阐述, 并尝试分析未来的发展方向。

1 敏感人群 MSI-H 型 CRC

dMMR 或 MSI-H 型肿瘤, 由于错配修复基因的先天功能缺陷, 最终会在 DNA 合成过程中产生成百上千的新突变, 这些突变编码产生的蛋白也就成为机体免疫系统潜在识别和攻击的靶点。当然, 肿瘤细胞表面可以表达 PD-L1 和 PD-L2, 并籍此与效应性 T 细胞上的 PD-1 受体结合从而来抑制 T 细胞对癌细胞的免疫杀伤效应。众多的恶性肿瘤, 包括 CRC, 会上调 PD-L1 的表达, 从而侵袭并抑制机

体的免疫系统。因此, 基于免疫检查点抑制剂的现代癌症免疫治疗, 正是因为上述机制被认为可以对 MSI-H/dMMR 型肿瘤产生良好应答, 近几年的研究已经陆续证明了这一观点。

1.1 MSI-H 型 mCRC 后线免疫治疗

1.1.1 PD-1 单抗单药免疫治疗 在 MSI-H 肿瘤免疫治疗关键性研究 (KEYNOTE-016) 中, 标准治疗失败后的 mCRC 患者, 接受帕博利珠单抗 (10 mg/kg) 治疗后 13 例 dMMR 患者中 7 例 (62%) 取得客观缓解, 所有患者均未达到中位无进展生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS)^[1]; 而 25 例 pMMR 患者中则无 1 例取得客观缓解, 中位 PFS 和 OS 仅分别为 2.2 和 5.0 个月。仅仅 MMR 状态或 MSI 状态这样一个单一的指标的不同, 患者群体对 PD-1 单抗疗效表现出巨大的反差, 从另外一个角度完美阐释了“精准医学”的魅力。2017 年 5 月 23 日, dMMR/MSI-H 首次被 FDA 认定为单一基因标志物, 从而批准帕博利珠单抗用于晚期实体瘤的治疗; 即用于既往接受过治疗的 MSI-H 实体瘤, 无论肿瘤的类型和部位如何。这是基于 5 项研究共 149 例 MSI-H 实体瘤的患者 (其中 CRC 患者为 90 例), 总体客观缓解率 (ORR) 为 39.6% 的研究结果^[2]。后续开展的 KEYNOTE-164 研究纳入了更多的标准治疗失败的 MSI-H 型 mCRC 患者 (63 例), 接受了固定剂量 (200 mg/3 周) 的帕博利珠单抗单药治疗, 也取得

了 32% 的 ORR (其中 2 例患者 CR, 18 例 PR), 中位 PFS 4.1 个月 (95% CI: 2.1~未达到), 中位 OS 尚未达到, 12 个月 OS 率为 76%^[3]。

另外一个抗 PD-1 单抗纳武利尤单抗 (Nivolumab, 商品名 Opdivo) 也开展了在 dMMR/MSI-H 型 mCRC 患者的研究。关键性的研究 CheckMate-142 共纳入了 74 例患者, ORR 为 34% (其中 7 例获得 CR, 中位 PFS 6.6 个月, 95% CI: 2.1~未达到), 中位 OS 尚未达到, 12 个月 OS 率为 72%^[4]。2017 年 8 月 1 日美国 FDA 批准了采用 Opdivo 治疗 MSI-H 或 dMMR 的成年和 >12 岁儿童 mCRC 患者^[5]。

由上可见, 两个 PD-1 单抗在 MSI-H 型 mCRC 后线单药治疗中的疗效十分相似, 乃至扩展到 MSI-H 型泛实体瘤的疗效也是类似的。

1.1.2 PD-1 单抗联合细胞毒性 T 细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 单抗联合免疫治疗 CTLA-4 表达于 T 细胞膜, 与 B7 (CD80/86) 结合以后可产生抑制性信号, 抑制 T 淋巴细胞活化, 从而削弱 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答反应, 因此, CTLA-4 会影响人体免疫系统, 削弱其对癌细胞的杀伤能力。伊匹木单抗 (Ipilimumab, 商品名 Yervoy) 与 CTLA-4 结合后能有效阻断后者与其配体 CD80/86 的结合, 进而保障 T 细胞的活化与增殖。简而言之, CTLA-4 单抗在机体免疫系统中的作用是阻断抑制性信号通路, 使 T 细胞活化得以实现, 从而杀伤癌细胞。因此, PD-1 单抗与 CTLA-4 单抗联合的双免疫疗法, 能从淋巴细胞自身功能活化, 以及淋巴细胞对肿瘤细胞识别两个层面来发挥效应, 理论上合理的协同机制。

CheckMate-142 是肠癌领域目前 PD-1 单抗联合 CTLA-4 单抗双免疫疗法的最大型的研究^[6], 119 例标准治疗失败的 MSI-H/dMMR 型 mCRC 患者, 接受纳武利尤单抗 (每 2 周 3 mg/kg) 联合伊匹木单抗 (每 6 周 1 mg/kg) 治疗。ORR 达 55% (其中 4 例 CR), 疾病控制率高达 80%, 中位 PFS 尚未达到, 9 个月 PFS 率 76%, 中位 OS 尚未达到。

由此可见, 与单药 PD-1 单抗治疗方法比较, 联合 CTLA-4 单抗的双免疫疗法, 确实能够提高疗效 (ORR、PFS、OS), 验证了前述的作用机制及协同机制。但是联合治疗也带来了治疗毒性的增加, 在 CheckMate-142 研究中, 与纳武利尤单抗单药组比较, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗联合治疗组的 3/4 级治疗相关毒性从 20% 增加到 32%, 严重不良事件也从 12% 增加到 20%^[4,6]。由于肿瘤免疫治疗对于大多数临床医生属于新鲜事物, 而且免疫治疗相

关毒性及其处理又与传统抗癌治疗 (化疗、靶向治疗) 大相径庭; 因此, 在临床实践中, 追求疗效提高的同时, 需要极其谨慎对待毒性增加这一客观事实, 也要考虑治疗的经济成本 (经济毒性) 问题。

1.2 MSI-H 型 mCRC 一线免疫治疗

CheckMate 142 研究一共有 3 个队列, 包括晚期后线治疗的 2 个队列 (纳武利尤单抗单药组和纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合组) 和晚期一线治疗的 1 个队列。治疗方式均未包含化疗, 只采用免疫治疗, 纳武利尤单抗每 2 周 3 mg/kg+每 6 周 1 mg/kg, 研究主要终点为 ORR。目前研究正在进行中, 2018 年 ESMO 年会报道了一线队列共 45 例可以评估病例的资料。中位随访 13.8 个月以后, 观察到 60% 的 ORR, 84% 的疾病控制率 (DCR), 与基线肿瘤负荷相比较, 80% 的患者出现了肿瘤负荷降低; 而 17 例 BRAF 突变亚组的 ORR 更是高达 71%; 肿瘤出现治疗应答的中位时间是 2.6 个月, 最迟出现应答的患者在治疗 1 年后, 而且这种应答的持续时间比较长, 在研究数据截止时 82% 的肿瘤应答还在持续, 74% 的治疗应答已经超过 6 个月; 所有 45 例患者的中位 PFS 尚未达到, 12 个月 PFS 率为 77%, 12 个月 OS 率为 83%; 总体不良事件与既往报道的一致, 主要集中在皮肤、内分泌系统、肝脏和胃肠道^[7]。

免疫治疗走到 MSI-H 型 mCRC 病人一线治疗中是必然的事件, 之前业界思考的仅仅是免疫治疗将以一种什么样的形式走入一线治疗: 单纯免疫治疗还是联合化疗? 免疫治疗是单药还是联合使用? CheckMate 142 研究给出一个全新的答案: 单纯联合免疫治疗也许就足够了。该一线队列结果虽然样本量很小、生存数据还很不成熟, 但我们完全有理由相信, 在不远的未来, 免疫治疗必将给 MSI-H 型晚期 CRC 患者的一线治疗带来革新, 成为新型的治疗标准, 尤其是对于 MSI-H/BRAF 突变的特殊亚型。现在的问题是, MSI-H 型 mCRC, 一线治疗还需要化疗或者靶向药物吗? 值得期待同类研究 KEYNOTE-177 研究结果 (一线 Pembrolizumab+ FOLFOX+ 贝伐单抗), 可以来横向对比并回答此问题。

1.3 MSI-H 型早期结肠癌术前新辅助免疫治疗

2018 年于 ESMO 年会初次报道了来自荷兰的 NICHE 研究, 入组 I~III 期结肠癌患者, dMMR 和 pMMR 各 7 例, 接受单纯免疫治疗: CTLA-4 单抗伊匹木单抗 1 mg/kg (第 1 天) 和 PD-1 单抗纳武利尤单抗 3 mg/kg (第 1、15 天), 然后患者在 6 周内接受手术。该项研究显示, 新辅助免疫治疗安全性

良好,手术无延迟;疗效结果分析以术后病理检查残留的活性癌细胞 $<10\%$ 为“病理重大缓解(pCR)”的标准,全部 7 例 dMMR 患者均达此标准,其中 4 例为“pCR”,而未完全缓解的 3 例病人,残留癌细胞比例均 2% 及以下;反之,在 pMMR 则几乎没有出现病理应答,所有患者残留癌细胞比例均在 85% 以上;扩展的标志物分析结果:肿瘤突变负荷(TMB)在 dMMR 和 pMMR 两组间有显著差异,治疗前肿瘤中的 $CD3^+$ 淋巴细胞浸润、 $IFN\gamma$ 基因标签均未能预测疗效;治疗后两组的 $CD8^+$ T 细胞浸润均显著增加,dMMR 组增加 2.4 倍,pMMR 组更甚,达到了 4.8 倍;而治疗后 $CD8^+$ 淋巴细胞浸润的增加则见于 dMMR 而非 pMMR 肿瘤^[8]。

NICHE 研究是免疫治疗首次用于人类早期结肠癌的新辅助治疗,并证实了 PD-1 单抗联合小剂量 CTLA-4 单抗的疗法是安全可行的,没有给后续的手术带来干扰。NICHE 应该算 2018 年度结肠癌免疫治疗最让人惊喜的研究,患者仅仅接受 1 次剂量的伊匹木单抗,和 2 次剂量的纳武利尤单抗,在最后一个剂量的纳武利尤单抗治疗大约 2 周后即手术。这么小的治疗剂量在这么短的时间内带来如此显著的肿瘤消退,确认让人倍感意外。和局部进展期直肠癌术前同步放化疗后肿瘤退缩相比,免疫治疗在 MSI-H 型早期结肠癌术前带来的肿瘤消退,不管速度还是深度,均是史无前例的。当然本次 NICHE 研究并没有报道影像学评估的肿瘤缓解情况。那么,NICHE 研究会给现行的临床实践带来哪些启示呢?应该首先想到的是免疫治疗带来的肿瘤快速明显退缩这种治疗特点,对于那些局部侵犯严重的巨块型不可切除肿瘤,需要治疗来缩瘤时,或者患者因为其他原因无法接受手术时,免疫治疗将会发挥其他手段无法比拟的治疗价值。而对于可切除的早期 MSI-H 型结肠癌,新辅助免疫治疗带来的良好病理退缩能否转化为生存获益,那就得看后续的研究了。

总之,NICHE 研究吹响了 CRC 领域免疫治疗向术前新辅助治疗进军的号角,完全可以预见,在接下来的几年时间里,该领域的类似研究将会大大增加。未来,MSI-H 型早期 CRC,外科手术的治疗地位将会受到前所未有的挑战。各项研究病人奇高的 pCR 率,让你无法怀疑,直肠癌术前放化疗以后临床完全缓解(cCR)患者“观察等待”的非手术治疗策略,不久的将来也许会因免疫治疗而再次上演。

综上所述,CRC 患者可以籍 MSI-H/dMMR 这

一特殊的分子标签/分子标志物来划分出对免疫检查点抑制剂敏感的免疫治疗“优势人群”,即“热肿瘤”群体,对于这个特殊的群体,目前的临床研究证据已经有迹象表明,不管处于何种疾病状态(早期、晚期或初治、经治),均可能从免疫治疗中获益,可以预见在不久的将来,这一群体的治疗格局将因此而发生翻天覆地的变化,免疫治疗可能会成为主流治疗手段。

未来 MSI-H 群体免疫治疗疗效如何提高,除了上述的联合治疗以外,另外一个主要的方向,应该是进一步富集/筛选优势人群。毕竟,即便在这一特殊的所谓免疫治疗“优势人群”中,有效率也仅 40% 左右,说明该群体中还有更多的患者也是没有从免疫治疗中获益。如果在 MSI-H 这一表型基础上,结合 TMB 和肿瘤新抗原(TNB);或者,进一步地去细分 MSI-H 的类型(突变位点的多少),能否进一步富集优势人群呢?比如,MSI-H 但 TMB 不高的那些患者,是不是也对免疫治疗无效?这些问题将会是不远将来探索的热点。

2 非敏感人群微卫星稳定(MSS)型 CRC

单药 PD-1 单抗治疗,不管是在 KEYNOTE-016 还是 CheckMate-142 研究里,对于 pMMR/MSS 型 mCRC 患者,均未见到治疗应答,2015 年以来,业界采取很多方法尝试将 MSS 型肠癌这种对免疫治疗抗拒的肿瘤(称之为“冷肿瘤”(cold tumor))变为对免疫治疗有效的“热肿瘤”(Hot tumor),核心内容就是联合治疗。首先尝试的是在 MSI-H 群体中曾经取得成功的上述 PD-1 单抗联合 CTLA-4 单抗的免疫双抗疗法,CheckMate-142 研究就在 MSS 型 mCRC 群体里尝试了不同剂量组合的免疫双抗疗法,但是 20 例受试者中仅在纳武利尤单抗 1 mg/kg +伊匹木单抗 3 mg/kg 组中获得 1 例客观缓解,而该剂量组的毒性是病人难以耐受的,而在后来被定为标准方案的纳武利尤单抗 3 mg/kg +伊匹木单抗 1 mg/kg 组,则没有客观缓解,没有生存获益,研究宣告失败^[9]。之后科学家转而尝试将免疫治疗与其他治疗手段联合,来增加肿瘤的免疫原性,以期突破 MSS 型肠癌对免疫治疗无效的困境,这些努力包括抗血管生成治疗、各种靶向药物(如 MEK 抑制剂)、化疗、放疗、局部毁损治疗(如 RFA)等。

2.1 PD-L1 单抗联合 MEK 抑制剂治疗 MSS 型的 mCRC:失败告终

MEK 抑制剂 Cobimetinib(Cobi)在临床前研究

中显示,可以上调癌细胞的 MHC I 类抗原,从而诱导肿瘤内 T 细胞的浸润,增强 PD-L1 单抗 Atezolizumab(Atezo)的抗瘤活性。早前的 I b 期研究显示,其能部分程度逆转 MSS 型肠癌对 Atezo 的耐药,23 例 MSS 型 mCRC 患者(其中 22 例为 KRAS 突变)接受 Cobi 以及 Atezo 治疗后,取得了 17% 的 ORR(4 例 PR,5 例 SD)^[10]。

这一令人鼓舞的结果让研究者看到了 MEK 抑制剂联合抗 PD-L1 单抗在 MSS 患者中的潜在治疗价值,也促使罗氏公司很快启动了 III 期研究 Imblaze370,遗憾的是,2018 年 6 月,罗氏公司宣布该研究已经失败,未达研究终点。Imblaze370 研究针对 MSS 类型的经奥沙利铂、伊立替康联合氟尿嘧啶类药物化疗失败后的晚期 CRC 患者,363 例患者按照 2:1:1 分配到 Cobi+Atezo、Atezo 单药和瑞戈非尼组,主要终点为 OS 优效性,即 Cobi+Atezo 优于对照组瑞戈非尼。最终,三组 12 个月的 OS 率分别为 38.5%、27.2% 和 36.6%,中位 OS 分别为 8.9、7.1 和 8.5 个月,中位 PFS 分别为 1.9、1.9 和 2.0 个月,ORR 分别为 2.7%、2.2% 和 2.2%^[11]。OS 结果并未达到主要研究终点,是一个阴性研究,显示 MEK 抑制剂并不能逆转 MSS 型 mCRC 对 PD-L1 单抗的耐药,给 MSS 患者免疫治疗现状狠狠泼了一盆冷水。

2.2 抗血管生成联合 PD-L1 单抗治疗 MSS 型的 mCRC:失败告终

MODUL 研究是美国 NCI 开展的大型伞形研究,所有 mCRC 病人一线接受 FOLFOX+贝伐珠单抗(Bev)治疗 3~4 个月,疾病无进展者行分子标志物检测,然后基于检测结果进入不同的维持治疗模式,有多个队列,其中队列 2 即是 BRAF 野生型患者,按 1:2 接受氟化嘧啶(FP)+Bev 对比 FP/BEV+PD-L1 单抗 Atezo 维持治疗。研究主要终点是 PFS,假设是从 FP/BEV 组的 7.5 个月延长到 FP/BEV/Atezo 组的 11.5 个月, $HR=0.65$ 。队列 2 一共入组了 445 例,其中 378 例检测了 MSI 状态,98%(371 例)为 MSS。中位随访 18.7 个月后,结果显示两组间 PFS(7.39 对比 7.20 个月, $HR=0.96$, $P=0.727$)和 OS(21.9 对比 22.0 月, $HR=0.86$, $P=0.283$)均无差异^[12]。PD-L1 单抗加入维持治疗并未给 MSS 型 mCRC 病人带来生存获益,安全性情况与既往的报道一致。

PD-L1 单抗 Atezo 在 MSS 型人群中治疗失败,这并不意外,毕竟既往的试验已经显示 MSS 对现行已知的免疫治疗均无法获益。但本研究中 Atezo 是

在 Bev 的助力之下也没能挽回败局。尽管已经有很多基础研究显示,Bev 可以通过逆转 VEGF 介导的免疫抑制,来增强肿瘤的 T 细胞浸润,从而可能给 PD-L1 单抗 Atezo 带来增效功能。但临床研究的事实再次证明,抗血管生成治疗联合 PD-L1 单抗也无法逆转 MSS 型肿瘤的免疫逃逸。

2.3 PD-L1 单抗联合 CTLA-4 单抗治疗 MSS 型的 mCRC:曙光初现?

2019 ASCO GI 会议上所报告的加拿大研究 CCTG CO.26,是第一个在 MSS 型 mCRC 患者中取得阳性结果的大型 II 期临床研究,CTLA-4 单抗联合 PD-L1 单抗延长了 MSS 型难治性 mCRC 患者的 OS^[13],那么,这个传统的“冷肿瘤”领域,真的取得突破了吗?

CCTG CO.26 研究使用 PD-L1 单抗 Durvalumab (D)(由阿斯利康公司开发,是具有高亲和力的人源化 IgG1 抗体)并联合 CTLA-4 单抗 tremelimumab (T)(阿斯利康公司开发,是选择性全人源化 IgG2 抗体)治疗了 180 例难治性 mCRC 患者(其中 98% 为 MSS),患者按 2:1 随机分配到 D+T 组或者最佳支持治疗(BSC)组。前期治疗包括 D 1 500 mg 第 1 天和 T 75 mg 第 1 天,每 28 d 1 个疗程,共 4 个疗程,联合最佳支持治疗措施。主要研究终点为 OS,假定 OS 从对照组的 4.5 个月延长到研究组的 6.9 个月, $HR=0.65$ 。CO.26 研究达到主要终点,OS 从 4.1 个月延长到 6.6 个月,未调整 $HR=0.70$ (0.53~0.92), $P=0.03$ 。亚组分析显示各亚组间 OS 改善的趋势比较一致,包括 PS 状况、年龄、性别、原发瘤部位、RAS、BRAF 及 MSI 基因状态;其他有效性结果包括 DT 组有 1 例客观缓解,DCR 为 23%;对照组无客观缓解,DCR 7%;两组间的 PFS 无差别。DT 组所有患者均出现治疗毒性,3 度以上毒性占 64%,显著高于对照组的 20%,提示双抗免疫治疗的毒性值得临床重视。CO.26 研究结论认为:这是第一个大型研究,展示了免疫检查点抑制剂治疗 MSS 型 mCRC 患者的有效性,能显著延长 OS。

诚然,CO.26 是第一个在 MSS 型 mCRC 患者中取得成功的临床研究;然而,这真的算一个突破吗?真是为该类“冷肿瘤”患者找到了一个有效的免疫治疗手段了吗?情况远远没有这么乐观,MSS 型 mCRC 免疫治疗应该说还是处于深深的困境中。

首先可以肯定的是,这肯定是一个阳性的临床研究,统计学上达到了研究终点。但细究来看,很多临床问题依然没有解决。病人 OS 虽然延长,但这

样的改善是有限的,仅 2.5 个月;不符合其他瘤种中 MSI-H 型肿瘤接受免疫治疗一旦有效,OS 延长较多的普遍规律。另外就是,ORR 太低,PFS 无延长,这些指标也不支持免疫治疗有效这一观点。那么,和对照组相比统计学上显著延长的 2.1 个月如何解读呢?这可能与两组间在研究进展后的治疗、BSC、随访等方面不均衡有关,DT 组的后续治疗评估,BSC 更好。有必要进行更多研究来验证 CO.26 研究的发现,目前下结论认为 CTLA-4 单抗+PD-L1 单抗能有效治疗 MSS 型 mCRC 为时尚早。

总之,如何将“冷肿瘤”变为“热肿瘤”,在肠癌领域,还未曾看到任何成功的曙光。目前还在研究中的方法,又能有几成胜算?正如癌症免疫治疗先驱、华人科学家陈列平教授说的那样,“癌症免疫治疗能走多远,取决于人类免疫基础研究能走多远”,看来要解决 MSS 免疫耐受这个问题,只得依靠像陈列平教授一样潜心于基础研究的科学家做出突破,希望那一天不要太远。在临床实践中,对于一个 MSS 型的晚期肠癌患者,建议筛选其他潜在的免疫标志物,例如高 TMB、POLE/POLD 基因突变等,来寻找为数极少的免疫治疗潜在有效人群。除此以外,除非是临床研究,否则不建议使用目前的这些免疫检查点抑制剂进行免疫治疗。

3 结语

CRC 领域免疫治疗的现状可以简单归纳为“无突破中有进展”。“无突破”意指免疫治疗的有效人群,还是仅仅局限在 MSI-H/dMMR 这一比例很少的特殊群体,而对于绝大多数的 MSS/pMMR 群体,尚无法享受到免疫治疗带来的红利。迄今为止所有旨在将这类“冷肿瘤”变为“热肿瘤”的尝试均以失败而告终,此为无突破。“有进展”则是指在免疫治疗的优势人群 MSI-H/dMMR 中,适应证进一步扩大,开疆拓土,从原来的转移性疾病后线治疗,拓展到一线治疗和早期疾病的新辅助治疗,这些进展算肠癌免疫治疗领域 2015 年开启 MSI 时代以来,一路阴霾中露出的最大曙光。

[参考文献]

[1] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(26):2509-2520.

[2] PACKAGE INSERT. KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ; Merck & Co, Inc., 2018.

[3] LE D T, KAVAN P, KIM T W, et al. KEYNOTE-164: Pem-

brolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(Suppl).

[4] OVERMAN M J, BERGAMO F, MCDERMOTT R S, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/ microsatellite instability high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line treatment from CheckMate-142[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(Suppl 4).

[5] PACKAGE INSERT. OPDIVO® (Nivolumab) injection. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb Company, 2018.

[6] ANDRE T, LONARD S, WONG M, et al. Nivolumab+ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/ microsatellite instability high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): first report of the full cohort from CheckMate-142[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(Suppl 4).

[7] LENZ H-J J, VAN CUTSEM E, LIMON M L, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *Annals of Oncology*, 2018,29 (Suppl_8).<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>.

[8] CHALABI M, FANCHI L F, VAN DEN BERG J G, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2018,29 (Suppl_8).<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.047>.

[9] OVERMAN M J, KOPETZ S, MCDERMOTT R S, et al. Nivolumab+/-ipilimumab in treatment of patients with and without high microsatellite instability: CheckMate-142 interim results[J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(Suppl).

[10] BENDELL J C, KIM T W, GOH B C, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib and atezolizumab in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(Suppl).

[11] BENDELL J C, CIARDIELLO F, TABERNERO J, et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised Phase III study comparing atezolizumab + cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *Annals of oncology*, 2018,29 (Suppl_5). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy208.003>.

[12] GROTHEY A, TABERNERO J, ARNOLD D, et al. Fluoropyrimidine + bevacizumab + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFWt metastatic colorectal cancer: Findings from Cohort 2 of MODUL-a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy [J]. *Annals of Oncology*, 2018,29 (Suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.020>.

[13] CHEN E, JONKER D, KENNECKE H F, et al. CCTG CO. 26 trial: A phase II randomized study of durvalumab plus tremelimumab and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced colorectal carcinoma (CRC) refractory to standard therapies [J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(Suppl 4).