

免疫检查点抑制剂在转移性结直肠癌患者治疗中的研究进展

陈鸿^{1,2}, 杨少华², 洪春虹², 董功航³

1. 广州医科大学研究生院 广东 广州 510000

2. 中山大学附属第七医院(深圳)消化医学中心 广东 深圳 518000

3. 深圳市中西医结合医院普外科 广东 深圳 518000

【摘要】 免疫检查点抑制剂的出现,增加了许多实体肿瘤的治疗选择。尽管在黑素瘤和肺癌的治疗中效果良好,但大多数转移性结直肠癌患者无法从免疫治疗中获益。免疫检查点抑制剂在错配修复功能缺失转移性结直肠癌患者中明确有显著和持久的临床反应,即使在既往多线治疗失败的群体中也是如此。然而,这种临床获益仅限于小部分肿瘤患者,约占转移性结直肠癌的4%。事实上抗程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)单抗对错配修复功能缺失转移性结直肠癌患者是无效的。迫切需要新颖的治疗策略使这些肿瘤具有免疫应答。破坏肿瘤的疗法(化学疗法,放射疗法和靶向疗法),从而释放肿瘤抗原,是免疫检查点抑制和其他疗法相结合的最直接的策略。这些标准疗法远没有像曾经担心的那样削弱免疫反应,反而还可以增强免疫应答。

【关键词】 免疫检查点抑制; 转移性结直肠癌; 微卫星不稳定; 微卫星稳定; 错配修复功能缺失; 毒性

Advance of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

Chen Hong^{1,2}, Yang Shaohua², Hong Chunhong², Dong Gonghang³

1. Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

2. Digestive Medical Center, The seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China

3. General Surgery, Shenzhen Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

Corresponding author: Dong Gonghang, E-mail: dgh_cjf@163.com

【Abstract】 The advent of immune checkpoint inhibitors has increased the treatment options for many solid tumors. Despite good results in the treatment of melanoma and lung cancer, most patients with metastatic colorectal cancer do not benefit from immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors clearly have a significant and long-lasting clinical response in patients with dMMR mCRC, even in groups that have failed previous multiline treatments. However, this clinical benefit is limited to a small proportion of cancer patients, accounting for approximately 4% of mCRC. In fact, anti-PD1 mAb is not effective in patients with pMMR mCRC. Novel therapeutic strategies are urgently needed to make these tumors immune. The destructive tumor therapy (chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy), for releasing tumor antigens, is the most direct strategy which combines checkpoint inhibitors with other treatments. Instead of weakening the immune response as once feared, these standard therapies can enhance the immune response.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors; Metastatic colorectal cancer; Microsatellite instability-high; Microsatellite stability; DNA mismatch repair deficiency; Toxicity

结直肠癌是全球发病率第三,死亡率第二的恶性肿瘤。据统计,2018年全球结直肠癌新发人数超过180万例,

作者简介:陈鸿,住院医师,主要研究方向为消化道肿瘤,特别是遗传性结直肠癌的诊断及治疗。E-mail:chenhsysu7@gmail.com

通信作者:董功航,副主任医师,E-mail:dgh_cjf@163.com

死亡人数约为881000例^[1]。尽管结直肠癌的治疗效果有了显著进展,但是晚期转移性结直肠癌患者的预后仍然很差,中位总生存期约为30个月^[2]。对于此类患者,迫切需要积极而有效的治疗方法。

免疫疗法一直是肿瘤学研究领域中一个不断发展的

分支,其重点是利用宿主免疫系统对抗肿瘤的进展和转移。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现,例如抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)单抗(ipilimumab、tremelimumab),抗PD-1单抗(nivolumab、pembrolizumab),抗PD-L1单抗(atelolizumab、durvalumab和avelumab),增加了许多实体肿瘤的治疗选择,包括黑色素瘤、肺癌、头颈癌、肾癌、膀胱癌、Merckel细胞癌和高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)等。尽管在黑素瘤和肺癌的治疗中效果良好,但大多数转移性结直肠癌患者无法从免疫治疗中获益^[3]。在这篇综述中,我们首先总结了在MSI-H/错配修复功能缺失(DNA mismatch repair deficiency, dMMR)转移性结直肠癌患者中使用ICIs的临床数据。另外,我们也讨论了使更为常见的微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)mCRC获得“免疫原性”,适合免疫治疗所面临的挑战和潜在策略。

1 结直肠癌共识分子亚型分型

结直肠癌是一种复杂的异质性疾病,几种不同的分子途径参与肿瘤的发生和发展,包括染色体不稳定(chromosome instability, CIN)^[4]、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)^[5]、CpG岛高甲基化(CpG island methylated phenotype, CIMP)^[6]。2015年国际结直肠癌分型协助组(Colorectal Cancer Subtyping Consortium)基于对不同平台的基因表达谱和分析方法进行重新评价和比较,建立了共识分子亚型(consensus molecular subtype, CMS)^[7]。根据CMS的分类,可以分为4个亚组。CMS1(MSI免疫型,约占病例的14%)是高突变的肿瘤,表现为高的MSI和CIM,低的CIN和强免疫原性,可携带BRAF突变并可见免疫细胞弥漫性浸润^[8],患者总生存和无进展生存较好,但肿瘤复发后预后很差^[9]。CMS2(经典型,约37%的病例)肿瘤,表现为高CIN、低CIMP和MSI、弱免疫原性,特征是Wnt和Myc通路的激活,患者整体预后较好,即使肿瘤复发,其预后也优于其他类型。CMS3(代谢型,约13%的病例)肿瘤,表现为中等程度的CIN和CIMP、弱免疫原性、KRAS突变集中,特征为肿瘤细胞代谢途径表现出异常^[10],其中30%存在MSI,整体预后较好。CMS4(间质型,约23%的病例)肿瘤,表现为高CIN、低MSI和CIMP,特征在于TGF- β 信号通路激活、异常的血管生成、基质激活和炎性浸润,该型患者预后很差。其余的是无共有特征性肿瘤,不具有任何一致性的特征,占到了全部原发性肿瘤的14%。

四种CRC CMS亚型的区别在于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的差异。CMS1和CMS4是具有强烈免疫浸润的“热”肿瘤,而CMS2和CMS3是缺乏免疫激活的“冷”肿瘤^[7]。因此,考虑到“热”和“冷”CRC需要不同的策略,CMS分类代表了激活宿主免疫应答的潜在治疗选择。CMS1 CRC具有大量CD8⁺ TIs和CD68⁺巨噬细胞的免

疫浸润。免疫检查点分子(CTLA-4、PD-1、PD-L1)的上调代表了这些肿瘤中免疫逃逸的主要机制^[11]。因此,使用免疫检查点抑制剂可以逆转免疫逃逸,激活这种CRC亚型的有效抗肿瘤免疫反应。另一方面,CMS4肿瘤具有不同的免疫浸润模式,其中调节T细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、单核细胞源性细胞和T辅助细胞17(Th17)发挥主要作用。这种促炎亚型通常存在于免疫耐受型恶性肿瘤的微环境中,其特征在于免疫抑制因子(例如TGF- β 和CXCL12)的明显上调,以及编码趋化因子基因的高表达吸引髓样细胞,包括CCL2、IL-23和IL-17。CMS4肿瘤中潜在的免疫应答被基质中几种有利于炎性环境的机制激活所阻断,从而抑制了针对肿瘤细胞的免疫应答。在这方面,TGF- β 和EMT以及促血管生成的其他因子可能是肿瘤免疫逃逸的主要参与者。已有小鼠的结肠癌模型证明该亚型肿瘤的进展和转移性扩散是由于肿瘤基质中TGF- β 信号通路激活发生了关键作用,它特异性地抑制了免疫反应。在该小鼠模型中,选择性TGF- β 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合使用能够重新激活强大的免疫应答^[12]。

与CMS1和CMS4肿瘤观察到高水平的免疫浸润相比,CMS2和CMS3肿瘤缺乏免疫激活,可以定义为“免疫沙漠”型癌症。这种现象可能是由不同的机制造成的,包括特定的癌基因驱动的癌细胞途径,缺乏MHC-1类分子,HLA上调。所有这些都可能与癌症免疫逃避相关^[13]。因此,显然需要新的治疗来使这些肿瘤具有免疫原性,为CMS2或CMS3亚型CRC患者提供有效的免疫疗法。

2 ICIs在MSI-H mCRC中的应用

MSI-H常由dMMR引起,在15%~20% CRC中发现,而且在不同肿瘤分期中存在差异。II期CRC(20%)和III期CRC(12%)的错配修复缺失概率比与IV期CRC(4%)要高^[6]。大多数MSI-H CRC是散发性肿瘤,与MLH1基因甲基化发生沉默有关。少部分(约占结直肠癌的3%)属于林奇综合征,主要是因编码错配修复蛋白的基因(MLH1、MSH2、MSH6和PMS2)发生种系突变^[14]。有趣的是,MSI-H CRC患者具有一些共同的临床病理特征。例如女性、高龄、BRAF突变、好发于右半结肠、早期和低分化腺癌、大量肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)和克罗恩样淋巴反应^[15]。

MSI-H CRC存在高肿瘤突变负荷,主要是因为癌细胞在复制过程中发生碱基对缺失,插入和移码突变,产生大量DNA损伤。肿瘤细胞新生抗原的持续产生有助于宿主免疫系统识别肿瘤细胞。与MSS CRC相比,MSI-H CRC可见TILs弥漫性浸润,包括Th1细胞、细胞毒T细胞和NK细胞等,而且CTLA4、PD-1、PD-L1等免疫检测点分子高表达,使该类型肿瘤具有高免疫原性,因此患者总生存和无进展生存较好,也是免疫检查点抑制剂治疗的适宜人群,ICIs单药治疗的缓解率在MSI-H/dMMR mCRC中为

30%~50%。

此外,关于结肠癌的一致性免疫评分(immunoscore)研究表明,通过IHC测量和数字病理学定量,基于肿瘤组织内CD3⁺、CD8⁺T细胞密度的高免疫评分是I~III期CRC复发风险的独立阳性预后因素^[16]。在MSI-H CRC病例中有45%(138/304)观察到高免疫评分,而在MSS CRC中只有21%(273/1275)。而且,通过对大量CRC样本的组织微阵列分析发现,在5%的病例中检测到肿瘤PD-L1高表达(19/394),在19%的病例中检测到了肿瘤浸润淋巴细胞PD-1高表达(76/392)。与p-MMR肿瘤相比,d-MMR肿瘤的PD-1和PD-L1水平显著更高(分别为18%比2%和50%比13%;均 $P<0.001$)。在多变量分析中,PD-1和PD-L1的高表达都是与无复发生存期相关的独立因素,但仅在MSI-H CRC患者中观察到^[17]。

2.1 KEYNOTE016 pembrolizumab是一种人源化的IgG4单克隆抗体,可与PD-1高亲和力结合,阻止其与PD-L1和PD-L2相互作用,从而允许免疫识别和应答。在KEYNOTE016 II期临床试验中,纳入p-MMR、d-MMR难治性mCRC和d-MMR非CRC患者共41例,治疗方案为pembrolizumab,10 mg/kg,每3周给药1次。在dMMR mCRC患者队列中(10/41),总缓解率(overall response rate, ORR)为40%(4/10),临床反应持久,而在pMMR mCRC患者中ORR为43.9%(18/41)^[18]。此外,体细胞的突变数量与无进展生存期呈正性相关。pembrolizumab的耐受性良好:17%的患者发生3~4级治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)。KEYNOTE 016试验的最新结果包括了86例d-MMR肿瘤患者的临床数据,报道了在CRC患者队列中52%的ORR和12%的完全缓解。2年无进展生存率为59%,2年总生存率为72%^[19]。

2.2 CheckMate 142 nivolumab是另一种人源化的IgG4 PD-1阻断抗体。在一项非随机的II期临床试验中,队列一纳入74例难治性dMMR mCRC患者,使用单药nivolumab,3 mg/kg,每2周给药1次。ORR为31.1%。69%的患者病情控制时间超过12周,中位缓解时间为2.8个月。12个月无进展生存率为50.4%,12个月总生存率为73.4%^[20]。20%的患者出现3~4级TRAE。这些不良反应主要为乏力、腹泻和瘙痒,其中淀粉酶和脂肪酶升高最为常见^[21]。在另一队列中,119例dMMR-mCRC患者接受诱导治疗后,每3周1次nivolumab,3 mg/kg,加上抗CTLA-4单抗ipilimumab,1 mg/kg,每2周1次nivolumab,3 mg/kg,作为维持治疗。抗PD-1单抗联合抗CTLA-4单抗免疫治疗的ORR为55%,12周的疾病控制率为80%。12个月无进展生存率为71%,12个月总生存率为85%。32%的患者出现3~4级TRAE。

最新一项研究,nivolumab(3 mg/kg 每2周1次)联合小剂量ipilimumab(1 mg/kg, 每6周1次)在未经治疗的MSI-H CRC患者中取得了不错预期效果^[22]。该临床试验已经纳入45例患者。ORR为60%(27/45),完全缓解率为

7%(3/45)。12个月的无进展生存率和总生存率分别为77%和83%。3~4级TRAE发生在16%的患者中,且只有7%的患者因不良反应而停止治疗。基于这些结果,美国食品和药物管理局批准了pembrolizumab、nivolumab和nivolumab加ipilimumab,用于氟嘧啶、伊立替康或奥沙利铂治疗后进展的MSI-H mCRC患者。然而,一些患者入组前并没有接受所有治疗,28%和31%的患者在使用nivolumab或ipilimumab/nivolumab治疗前没有接受所有3种标准化疗,37%的患者接受nivolumab单药治疗,24%的患者在一线或二线后接受ipilimumab/nivolumab联合治疗^[23]。

目前有数项III期临床试验正在进行中,评估抗PD-1,抗PD-L1和CTLA-4单抗在dMMR mCRC中的疗效。Keynote 177是一项III期随机试验,比较pembrolizumab与标准化疗方案在dMMR mCRC的一线治疗中的临床效果。COMMITT试验正在探索抗PD-L1单抗atezolizumab单用或与FOLFOX加贝伐珠单抗联用,对比FOLFOX贝伐珠单抗在dMMR mCRC患者一线治疗中的效果。同时也有试验正在评估免疫治疗在辅助化疗中的应用。ATOMIC试验正在研究FOLFOX联合atezolizumab对比FOLFOX在III期MSI-H CRC辅助化疗中的临床效果。

3 MSS mCRC 进行免疫治疗的挑战和潜在策略

ICIs在dMMR mCRC患者中明确有显著和持久的临床反应,即使在既往多线治疗失败的群体中也是如此。然而,这种临床获益仅限于小部分肿瘤患者,约占mCRC的4%^[23]。事实上抗PD-1单抗对pMMR mCRC患者是无效的。迫切需要新颖的治疗策略使这些肿瘤具有免疫应答。研究表明,化疗、分子靶向治疗和放疗可引起肿瘤细胞免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD)。这可能是由于宿主树突状细胞识别了损伤相关的分子模式的释放,它们能够将这些抗原呈递给CD8⁺细胞毒性淋巴细胞(CD8⁺ CTL),并因此激活这些细胞对抗肿瘤细胞^[24]。此种观察结果导致了一种假设,即联合ICIs和其他抗癌疗法可能克服MSS CRC对免疫治疗的最初抵抗。

破坏肿瘤的疗法(化学疗法、放射疗法和靶向疗法),从而释放肿瘤抗原,是免疫检查点抑制和其他疗法相结合的最直接的策略。这些标准疗法远没有像曾经担心的那样削弱免疫反应,反而还可以增强免疫应答。放射疗法可诱导ICD,激活肿瘤相关的树突状细胞和效应淋巴细胞,并增加肿瘤组织内T细胞浸润,多次报道对转移性肿瘤有绝对作用。在肺癌中已经证实,化学疗法还诱导ICD,化疗加ICIs可以提高临床活性,其他恶性肿瘤也支持类似的结果^[25]。几项关于mCRC临床试验研究正在进行中,包括ICIs联合化疗、外部束放疗或放射性栓塞治疗。CRC的其他标准疗法,例如抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)治疗(西妥昔单抗)和抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗(贝伐珠单抗),也可能与免疫疗法具有协同作用(贝伐珠单抗通

过降低具有免疫抑制作用的游离 VEGF 的水平,西妥昔单抗通过降低激活依赖抗体的细胞毒性)^[26]。

3.1 化疗、靶向治疗联合免疫治疗 在 mCRC 中,化疗药物(氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂)与抑制血管生成的分子靶向药物(贝伐珠单抗、阿柏西普、雷莫昔单抗)或 EGFR(例如西妥昔单抗和帕尼单抗)结合使用(在 RAS 野生型肿瘤中)是目前标准一线治疗方案。事实上,传统的化学疗法可以通过诱导 ICD 和阻断癌细胞免疫耐受机制来增强免疫原性。在 MDSCs 中,可以通过抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞的活化和增殖来促进免疫逃逸。氟尿嘧啶在临床前模型中被发现能够促进 MDSCs 的细胞凋亡,有利于 CD8⁺ T 细胞产生 IFN- γ ,从而增强了 T 细胞介导的抗肿瘤反应^[27]。奥沙利铂还可以通过促使肿瘤细胞释放高迁移率组蛋白-1(High Mobility Group Box 1, HMGB1)来诱导 ICD,该蛋白由 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR-4)识别并活化 CD8⁺ T 细胞^[28]。VEGF 在生理性血管生成,组织和伤口修复过程中起着核心作用,并且经常在许多恶性肿瘤中被上调,在这些恶性肿瘤中,VEGF 明显促进了病理性新血管生成。此外,VEGF 可以通过几种机制参与调节 TME 中的免疫功能,例如减少 T 细胞从淋巴结向肿瘤部位的迁移;上调抑制性免疫检查点分子(PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG 3);增加 MDCs;抑制树突状细胞成熟;下调 MHC-I 类分子;减少 CD8⁺ T 细胞的活化^[29]。

最近一项研究评估了抗 PD-L1 单抗 atezolizumab+贝伐珠单抗(A组)对比该方案联合 mFOLFOX6(B组)治疗 mCRC 的临床效果^[30]。在队列 A 中,14 例难治性 mCRC 患者先前至少接受了 2 种化疗。每 3 周接受 1 次 atezolizumab 20 mg/kg+贝伐珠单抗 15 mg/kg。其中 1 例患者获得了部分缓解(ORR, 1/14, 7%),9 例患者的最佳结果为病情稳定。在队列 B 中,23 例 mCRC 患者每 2 周接受 atezolizumab 800 mg+贝伐珠单抗 10 mg/kg + mFOLFOX6 作为一线治疗方案。该队列 ORR 为 52%(12/23),中位无进展生存期为 14.1 个月,中位反应时间为 11.4 个月。治疗具有可接受的安全性。在 67%的患者中观察到 3~4 级 TRAE。这些结果初步表明 atezolizumab 联合贝伐珠单抗+化疗有潜在协同作用,但是需要在更大的随机临床试验中进行确认。

西妥昔单抗是一种抑制 EGFR 的 IgG1 嵌合小鼠单克隆抗体。临床研究表明,体外试验中西妥昔单抗可通过树突状细胞激活结肠癌细胞的调理作用和吞噬作用,有利于激活 T 细胞介导的免疫反应^[31]。此外,西妥昔单抗可刺激 NK 细胞介导的细胞抗体依赖性细胞毒性。在最近的一项 II 期临床试验(AVETUX)中,43 例患有 RAS 和 BRAF 野生型肿瘤的 mCRC 患者接受抗 PD-L1 单抗 avelumab 联合西妥昔单抗+ FOLFOX6 作为一线治疗方案。对于 20 例患者的中期分析报告称,ORR 为 75%(15/20),DCR 为 95%(19/20),并具有可接受的安全性^[32]。

3.2 放射治疗联合免疫治疗 “绝对效应”是 1953 年发

现的罕见现象。它是指远离辐射区域的肿瘤消退现象^[33]。这可能是由于宿主免疫系统对肿瘤细胞的免疫反应重新激活导致的。事实上,放射治疗可以提高 MHC-I 类分子在细胞膜上的表达,并且能够增加树突状细胞抗原呈递,引发强烈的免疫活化和随后的 ICD。目前,可以通过一些数据可以了解免疫检查点抑制剂联合放射治疗在 CRC 治疗中的效果。一项研究评估了抗 PD-1 单抗 AMP224 联合立体定向放射疗法在有肝转移灶的 mCRC 患者治疗效果。该治疗是安全可行的,然而没有观察到临床获益^[34]。另一项试验研究了 pembrolizumab 联合放射治疗或局部消融治疗既往治疗失败的 mCRC 患者的临床效果。在放疗组中,观察到 1 例在远离照射野的转移部位有 ORR 9%(1/11)^[35]。当前,仍有很多此类临床试验正在进行中,期待有积极的结果公布。

3.3 POLE 和 POLD1 突变 DNA 聚合酶 epsilon(POLE)和 DNA 聚合酶 delta(POLD1)是 DNA 合成和修复过程中涉及的两个关键酶,它们保证了细胞周期中基因组的正确复制^[36]。有趣的是,POLE 或 POLD1 基因中的核酸外切酶结构区域突变决定酶校对活性的特定改变,引起 DNA 修复缺失,导致大量突变产生,比 MSI-H CRC 要高出 10 倍。这意味着罹患几种类型的癌症的风险增加,包括子宫内膜癌、CRC、胃癌、胰腺癌、乳腺癌和脑癌^[37]。

在 pMMR CRC 总体人群中发现 POLE 突变的比例约为 1%~2%。但是,在年龄小于 50 岁的患者的肿瘤中,这种突变的频率上升至 5%~7%。这种罕见的“超突变”肿瘤与 dMMR CRC 具有相似的临床病理特征,例如高水平的 TILs 浸润,免疫检查点分子上调,细胞毒性 T 细胞标志物和效应细胞因子的增加,提示潜在免疫原性的增强。此外,与 pMMR POLE 野生型 CRC 患者相比,具有 POLE 突变的 II~III 期 CRC 患者术后复发的风险降低^[38]。目前有一些关于携带 POLE / POLD1 突变的 mCRC 患者中免疫检查点抑制剂治疗的临床试验在进行中。值得注意的是,在 POLE 突变的子宫内膜癌患者和 POLE 突变的 pMMR CRC 患者中,使用抗 PD-1 单抗 pembrolizumab 产生了持久的临床反应^[39]。可能在不久的将来,基于这些令人鼓舞的发现,POLE 突变将与 MMR 一起进行测试,更好地区分可以从免疫治疗中受益的 CRC 患者。

4 ICI 相关的免疫不良事件

随着 ICIs 的广泛使用,人们对它们独特的毒性反应有了越来越多的了解,尽管 ICIs 通常耐受良好,但在 21%~41%的患者中观察到严重的不良反应(许多是免疫介导的)^[40]。最常见的免疫介导的副作用是皮肤、肝脏、肾脏、胃肠道、肺和内分泌系统。免疫性肺炎是抗 PD-1 单抗最严重的副作用之一,3%~7%的患者出现这种情况。ICIs 毒性的特征、临床表现、发作、严重性和治疗方法与以前常用的癌症治疗方法不同。ICIs 毒性与该类药物共有的独特检查点抑制剂作用机制有关(即,“释放”免疫刹车,随后激活自

我导向的 T 细胞和自身抗体,以及介导自身免疫发展的细胞因子级联反应)。免疫相关的不良事件遍及所有器官系统,其临床表现范围从无症状的生化或放射学变化到隐匿的症状发作,再到少见的爆炸性症状^[41]。

5 总结

基于 ICI 在激活宿主免疫应答中的深入研究,肿瘤的免疫疗法已成为一种新颖而有效治疗方式。在多种肿瘤类型中,选择性使用抗 PD-1、抗 PD-L1 和/或抗 CTLA4 单抗进行治疗已成为一场革命,迄今为止在黑素瘤和肺癌中有明显效果。然而,即使对于这些肿瘤,免疫疗法并非对所有患者都有效。不幸的是,大肠癌目前是免疫治疗效果较差的肿瘤类型之一。在 dMMR 或 MSI-H mCRC 中,有明确的临床证据证明 ICI 具有治疗作用,而大多数患有 pMMR 或 MSS 肿瘤的 mCRC 患者则无法从免疫治疗中受益。迄今为止,尽管一些有希望的临床前期发现和初步临床结果公布,但我们尚无明确证据证明这些患者具有有效的免疫治疗效果。在 mCRC 免疫治疗中,筛选出阳性肿瘤标志物及有效的联合治疗策略,使肿瘤产生强免疫应答,这将是未来的主要挑战。

参考文献

- [1] 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.
- [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] 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.
- [4] PINO M S, CHUNG D C. The chromosomal instability pathway in colon cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2059-2072.
- [5] BOLAND C R, GOEL A. Microsatellite instability in colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2073-2087.
- [6] WEISENBERGER D J, SIEGMUND K D, CAMPAN M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer [J]. Nat. Genet, 2006, 38(7): 787-793.
- [7] GUINNEY J, DIENSTMANN R, WANG X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer [J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1350-1356.
- [8] LLOSA 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.
- [9] GAVIN PG, COLANGELO LH, FUMAGALLI D, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(23): 6531-6541.
- [10] KAMPHORST JJ, CROSS JR, FAN J, et al. Hypoxic and Ras-transformed cells support growth by scavenging unsaturated fatty acids from lysophospholipids [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 2013, 110(22): 8882-8887.
- [11] BECHT E, REYNI?S AD, GIRALDO NA, et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16): 4057-4066.
- [12] TAURIELLO DVF, PALOMO-PONCE S, STORK D, et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis [J]. Nature, 2018, 7693(554): 538-543.
- [13] ROELANDS J, KUPPEN PJK, VERMEULEN L, et al. Immunogenomic classification of colorectal cancer and therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2229.
- [14] HAMPEL H, FRANKEL WL, MARTIN E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5783-5788.
- [15] GREENSON JK, BONNER JD, BENYZHAK O, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(5): 563-570.
- [16] 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, 10135(391): 2128-2139.
- [17] LEE LH, CAVALCANTI MS, SEGAL NH, et al. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma [J]. Mod Pathol, 2016, 29(11): 1433-1442.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] OVERMAN MJ, MCDERMOTT R, LEACH JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [21] OVERMAN MJ, LONARDI S, WONG KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773-779.
- [22] LENZ HJ, CARDIN D, DRAGOVICH T, 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(8): LBA18_PR.
- [23] KAWAKAMI H, ZAAANAN A, SINICROPE FA. Microsatellite

- instability testing and its role in the management of colorectal cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(7): 30.
- [24] OVERMAN MJ, ERNSTOFF MS, MORSE MA. Where we stand with immunotherapy in colorectal cancer: deficient mismatch repair, proficient mismatch repair, and toxicity management [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38(7): 239–247.
- [25] ØSTRUP O, DAGENBORG VJ, RØDLAND EA, ET AL. Molecular signatures reflecting microenvironmental metabolism and chemotherapy-induced immunogenic cell death in colorectal liver metastases [J]. *Oncotarget*, 2017, 44(8): 76290–76304.
- [26] OSADA T, CHONG G, TANSIK R, et al. The effect of anti-VEGF therapy on immature myeloid cell and dendritic cells in cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(8): 1115–1124.
- [27] VINCENT J, MIGNOT G, CHALMIN F, et al. 5-fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3052–3061.
- [28] TESNIERE A, SCHLEMMER F, BOIGE V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. *Oncogene*, 2010, 29(4): 482–491.
- [29] MOTZ GT, SANTORO SP, WANG LP, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 607–615.
- [30] BENDELL JC, POWDERLY JD, LIEU CH, et al. Safety and efficacy of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) and/or FOLFOX in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 704–704.
- [31] VANNEMAN M, DRANOFF G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 237–251.
- [32] STEIN A, BINDER M, ALBATRAN SE, et al. Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety run-in phase of the phase II AVETUX trial (AIO-KRK-0216) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15): 3561–3561.
- [33] MOLE RH. Whole body irradiation—radiobiology or medicine? [J]. *Br J Radiol*, 1953, 305(26): 234–241.
- [34] DUFFY AG, MAKAROVA-RUSHER OV, PRATT D, et al. A pilot study of AMP-224, a PD-L2 Fc fusion protein, in combination with stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4): 560–560.
- [35] SEGAL N H, KEMENY N E, CERCEK A, et al. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): 3539–3539.
- [36] PRINDLE MJ, LOEB LA. DNA polymerase delta in DNA replication and genome maintenance [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2012, 53(9): 666–682.
- [37] RAYNER E, VAN-GOOL IC, PALLES C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 71–81.
- [38] 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.
- [39] GONG J, WANG C, LEE PP, et al. Response to PD-1 blockade in microsatellite stable metastatic colorectal cancer harboring a POLE mutation [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2): 142–147.
- [40] BRAHMER J, LACCHETTI C, ATKINS MB, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714–1768.
- [41] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2017, 5(1): 95.