

错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌放疗联合免疫治疗研究进展

田玉婷¹, 张奇¹, 潘新平², 李淑萍³, 刘小军^{3*}

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 定西市人民医院 肿瘤内科, 甘肃 定西 743000

3. 甘肃省人民医院 放疗二科, 甘肃 兰州 730099

【摘要】 免疫治疗能够明显提高错配修复缺失/微卫星不稳定型结直肠癌的治疗疗效, 但错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌对其并不敏感。肿瘤突变负荷低下可能是错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌免疫耐受的原因之一。信号通路的异常激活、促血管生成因子以及转化生长因子分泌的增加可能介导了错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌免疫治疗的原发耐药。放疗可以促进肿瘤抗原的形成和释放, 并通过多种途径调节免疫反应, 重塑肿瘤微环境, 其与免疫治疗的联合应用为错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌的治疗提供了新思路。许多放疗联合免疫新辅助治疗错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌的临床试验正在进行当中。本文将对错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌免疫耐受的机制、放疗对免疫微环境的影响以及放疗联合免疫治疗在临床上的研究进展进行综述。

【关键词】 微卫星稳定型; 结直肠癌; 免疫治疗; 放疗; 错配修复蛋白

Research progress of radiotherapy combined with immunotherapy for proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer

Tian Yuting¹, Zhang Qi¹, Pan Xinping², Li Shuping³, Liu Xiaojun^{3*}

1. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

2. Department of Oncology, Dingxi People's Hospital, Dingxi 743000, Gansu, China

3. Second Department of Radiotherapy, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730099, Gansu, China

*Corresponding author: Liu Xiaojun, E-mail: lxjmail2008@126.com

【Abstract】 Immunotherapy can significantly improve the treatment efficacy of colorectal cancer of deficient mismatch repair/ microsatellite instability, but proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer patients are not sensitive to it. Low tumor mutation burden may be one of the reasons for immune tolerance in colorectal cancer of proficient mismatch repair/microsatellite stability. Abnormal activation of signaling pathways, increased secretion of pro-angiogenic factors and transforming growth factors may mediate primary drug resistance of immunotherapy of proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer. Increasing the sensitivity of immunotherapy in proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer is an important challenge in the treatment of colorectal cancer. Comprehensive treatment including immunotherapy is a very effective strategy for the treatment of malignant tumors. Radiotherapy can promote the formation and release of tumor antigens, regulate the immune response through a variety of ways, and reshape the tumor microenvironment. Radiotherapy combined with immunotherapy provides a new idea for the treatment of proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer. Many clinical trials of neoadjuvant radiotherapy combined with immunotherapy for proficient mismatch repair/

基金项目: 甘肃省科技计划项目(自然科学基金)(22JR5RJ1021)

* 通信作者: 刘小军, E-mail: lxjmail2008@126.com

microsatellite stable colorectal cancer are ongoing. In this review, the mechanism of immune tolerance of proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer, the effect of radiotherapy on the immune microenvironment, and the clinical research progress of radiotherapy combined with immunotherapy in proficient mismatch repair/microsatellite stable colorectal cancer were summarized.

【Key words】 Microsatellite stability; Colorectal cancer; Immunotherapy; Radiotherapy; Mismatch repair protein

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤。2020年中国癌症统计显示, CRC是新发率和死亡率分别排名第2和第5的癌症类型。放疗是治疗CRC的一种重要手段。新辅助放化疗联合全结肠系膜切除术是局部晚期直肠癌的标准治疗方案。中低位直肠癌患者可以通过新辅助放化疗实现肿瘤消退, 增加肿瘤完全切除率, 提高保肛率和生存质量。晚期转移性结肠癌患者可以通过姑息性放疗缓解症状^[1]。微卫星状态和错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白的检测对于CRC的分型、预后判断以及治疗选择具有重要意义。MMR能够识别并纠正DNA复制过程中的碱基错配以维持基因完整。MMR缺失(deficient MMR, dMMR)造成DNA复制过程中的错配积累, 导致微卫星DNA不稳定(microsatellite instability, MSI), DNA发生高频移码突变。dMMR状态下, 遗传错误被永久整合到肿瘤DNA被称为微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)。MMR完整(proficient MMR, pMMR)则表现为微卫星低度不稳定(microsatellite instability-low, MSI-L)和微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)^[2]。

免疫治疗对dMMR/MSI-H型转移性结直肠癌(metastatic CRC, mCRC)效果显著。2015年KEYNOTE-016研究发现, dMMR型非CRC患者、dMMR型CRC患者和pMMR型CRC患者使用帕博利珠单抗后客观缓解率分别为71%、40%和0, 至此开启了CRC的免疫治疗时代^[3]。KEYNOTE-177研究发现使用帕博利珠单抗单药治疗的dMMR/MSI-H型CRC患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)期为16.5个月, 而使用FOLFOX方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)或FOLFIRI方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康)化疗±靶向贝伐珠单抗或西妥昔单抗治疗的dMMR/MSI-H型CRC患者的PFS期仅为8.2个月, 后续KEYNOTE-177研究结果显示, 尽管帕博利珠单抗相较于化疗在延长总生存(overall survival, OS)期方面并未展示优越性, 但是在病情

缓解和延长PFS期方面有着显著优势, 并且相关不良反应少^[4]。基于此, 2021年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将程序性死亡受体(programmed death-1, PD-1)抗体帕博利珠单抗列为dMMR/MSI-H型mCRC患者的标准一线治疗方案^[5]。然而, 针对pMMR和dMMR的研究发现, dMMR/MSI-H型CRC的免疫治疗相关客观缓解率和PFS率分别为40%和78%, pMMR/MSS型CRC则仅为0和11%, pMMR/MSS型CRC患者并未从免疫治疗中获益^[2]。而且CRC患者中dMMR/MSI-H型仅占5%, 占比更多的是pMMR/MSS型和MSI-L型CRC, 因此, 提高pMMR/MSS型CRC对免疫治疗的敏感性是CRC免疫治疗领域的重要挑战^[6]。2021年日本Voltage研究发现, pMMR/MSS型CRC患者接受化疗联合放疗和免疫治疗可以明显提高病理缓解率, 提示放疗联合免疫治疗可以产生协同效应^[7]。因此, 放疗联合免疫治疗可能成为pMMR/MSS型患者的新希望。本文将从pMMR/MSS型CRC免疫耐受的机制、放疗对肿瘤免疫微环境的影响以及放疗联合免疫治疗在临床上的研究进展等方面进行综述, 旨在探讨放疗联合免疫治疗对pMMR/MSS型CRC患者的潜在治疗意义。

1 错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌的免疫耐受机制

分析pMMR/MSS型CRC免疫耐受的机制, 有利于发现免疫耐受的精确靶点, 从而突破pMMR/MSS型CRC对免疫治疗不敏感的瓶颈。pMMR/MSS型CRC对免疫治疗反应欠佳的原因可能有以下几点。

首先, 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)低下。相较于肿瘤中TMB平均有30 mut/MB的dMMR/MSI-H型CRC, pMMR/MSS型CRC的平均TMB只有4 mut/MB^[8]。pMMR/MSS型CRC的MMR表达完整, 能够及时修复DNA复制过程中的碱基错配, 肿瘤抗原产生水平低, 导致免疫系统

难以识别肿瘤的发生。研究显示,相比其他 pMMR/MSS 型患者,血浆 TMB ≥ 28 mut/MB 的 pMMR/MSS 型患者接受免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗后 OS 获益更大^[9]。因此, TMB 低下可能是 pMMR/MSS 型 CRC 免疫耐受的原因之一。

其次, WNT 信号通路的激活可能导致 pMMR/MSS 型 CRC 对免疫治疗的耐药性增加。研究显示, WNT/ β -catenin 信号通路激活在 CRC 中频繁发生, 且 pMMR/MSS 型 CRC 表现为 WNT/ β -catenin 明显活化^[10-12]。过度激活 WNT/ β -catenin 会通过下调趋化因子配体 5 (C-C chemokine ligand 5, CCL5) 来减少树突状细胞的募集与 CD8⁺T 细胞的浸润, 并增加调节性 T 细胞的数量, 阻碍免疫细胞介导的抗肿瘤免疫应答^[13-16]。此外, 激活 WNT/ β -catenin 还可以介导程序性死亡受体配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 启动子基因诱导 PD-L1 在肿瘤细胞上的表达, 促进免疫逃逸^[17-18]。相较于 dMMR/MSI-H 型 CRC, RAS/MAPK 信号通路异常激活在 pMMR/MSS 型 CRC 中也更加普遍^[19]。RAS/MAPK 信号通路可以降低向 T 淋巴细胞呈递抗原的主要组织相容性复合体 I 类分子表达, 阻碍 CD8⁺T 细胞的激活和浸润, 从而减弱免疫系统应答能力^[20-21]。因此, 信号通路异常激活可能是 pMMR/MSS 型 CRC 免疫耐受的重要原因。

再次, 肿瘤细胞表达和分泌的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 增多, 也会导致 pMMR/MSS 型 CRC 免疫耐受的发生。研究表明, VEGF 能够诱导免疫抑制细胞在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的聚集, 阻碍 CD8⁺T 细胞对肿瘤细胞的杀伤效应^[22]。此外, 一些 pMMR/MSS 型 CRC 的转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 表达增加, 其中 TGF- β 可作用于肿瘤成纤维细胞和细胞基质, 增加了肿瘤内纤维化, 从而限制 T 细胞浸润并造成免疫抑制^[23-24]。

最后, pMMR/MSS 型 CRC 免疫耐受原因可能与肝转移病灶消耗 CD8⁺T 细胞有关。肝脏是 CRC 最常见的远处转移器官, 且 pMMR/MSS 型 CRC 肝转移明显多于 MSI-H 型^[25]。研究发现, CRC 的肝转移瘤可以将体循环中激活的 CD8⁺T 细胞“虹吸”入肝, 从而减少外周血液中的 T 细胞数量, 降低免疫效应^[26]。并且肝内单核细胞来源的巨噬细胞可

以通过 Fas/FasL 通路诱导 T 细胞凋亡, 导致全身性免疫缺陷^[27]。因此, 肝转移灶也是造成 pMMR/MSS 型 CRC 免疫耐受的重要原因之一。

2 放疗逆转错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌免疫耐受

放疗对免疫功能具有积极的调控作用。放疗不仅可以杀死肿瘤细胞, 还可以重塑 TME, 使“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”, 改善低免疫原性肿瘤患者的生存率。因此, 放疗联合免疫治疗对提高晚期 pMMR/MSS 型 CRC 患者的生存率有着巨大潜力。

放疗杀伤肿瘤细胞的机制主要是通过电离辐射直接损伤 DNA 分子, 使 DNA 在修复过程中发生错配修复, 介导 pMMR/MSS 型 CRC 突变负荷增加, 从而激活免疫应答反应^[28]。此外, 放疗可以介导肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 增加成熟抗原提呈细胞, 同时氧化应激反应将即将死亡细胞中的钙网蛋白转移至细胞表面, 吸引吞噬细胞摄取肿瘤抗原并释放促炎因子, 促进 TME 中 T 细胞的浸润^[29-30]。再者, 受辐照细胞死亡时会释放大量损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 分子和非组蛋白染色体结合蛋白高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)。其中, HMGB1 反映放疗诱导的免疫原性细胞死亡, 其可与髓样分化因子 88 通路结合, 介导下游转录因子活化, 从而激活炎症因子^[31]。而 DAMP 分子与 Toll 样受体、C 类凝集素受体等结合可以激活下游通路促进树突状细胞成熟, 以此激活适应性免疫反应^[32-33]。并且, 辐射所致的损伤 DNA 和 RNA 片段游离至细胞外, 可介导环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素刺激因子通路激活干扰素级联反应, 促进树突状细胞成熟, 增加其向 T 细胞呈递抗原的能力, 从而增强适应性免疫反应^[34]。

还有研究显示, 放疗可以减少 TME 中调节性 T 细胞聚集, 增加 CD8⁺T 细胞浸润, 从而增强免疫应答^[35]。一项临床前研究发现, 肝立体定向放疗可以清除具有免疫抑制性的肝巨噬细胞, 增加肝脏 T 细胞存活, 并减少肝脏对 T 细胞的“虹吸”作用, 从而降低 CRC 肝转移引起的局部和全身性免疫抑制^[27]。Stary 等^[36]对体外未经治疗的人直肠癌组织进行照射后发现, 低剂量辐射可使巨噬细胞的吞噬能力明显增加, 提示放疗可以增强巨噬细胞活性, 进而介导抗肿瘤免疫反应。

3 放疗联合免疫治疗在错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌中的临床研究进展

随着免疫治疗的兴起,许多恶性肿瘤患者迎来了新的治疗曙光,然而 pMMR/MSS 型 CRC 患者却无法从单纯免疫治疗中获益,因此免疫联合治疗是这类患者的希望。目前许多放疗联合免疫治疗用于 pMMR/MSS 型 CRC 的临床试验正在积极开展中。

3.1 免疫诱导治疗后放疗

术前放疗目前是局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 的标准治疗方案。国内一项研究纳入了 24 例均为 pMMR/MSS 型 CRC 的患者,给予信迪利单抗联合 CapeOx 方案 (奥沙利铂+卡培他滨) 诱导治疗 3 个周期后行长程调强放疗 (肿瘤靶区 50.6 Gy/22F、临床靶区 41.8 Gy/22F), 放疗结束后再给予 2 个周期的 CapeOx 方案巩固治疗,治疗结束后进行肿瘤评估,行手术或等待观察^[37]。纳入研究的患者中 20 例接受了手术切除,其中 6 例患者 (30%) 达到病理完全缓解 (pathological complete response, pCR), 另外有 3 例患者术前达到临床完全缓解 (clinical complete response, cCR), 1 例肿瘤无进展,故未行手术治疗。该研究显示了免疫诱导后放疗的良好疗效,但是由于放疗前后均联合使用了化疗药物,因此 ICIs 对疗效提高的真实情况需要进一步设计随机对照研究来证实。

3.2 放疗后的免疫巩固治疗

Voltage 研究是首个放疗联合 ICIs 治疗 CRC 的研究,入组的患者接受标准放化疗方案 (卡培他滨+50.4 Gy/28F) 之后,再给予 5 个周期纳武利尤单抗巩固治疗,结果显示入组的 37 例 pMMR/MSS 型 CRC 患者中有 11 例 (30%) 患者达到 pCR, 3 例 (8%) 患者达接近 pCR, 提示放疗联合免疫治疗的疗效良好^[38]。1 例晚期 mCRC 放疗联合免疫治疗的报道显示,对于术后复发的 mCRC 患者,淋巴结转移灶放疗 (8 Gy/d 或 5 Gy/d, 1~3 d) 后给予免疫治疗 (粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子+特瑞普利单抗) 的联合治疗方案展现了良好的治疗效果,患者经联合治疗后达到完全缓解, PFS 期超过 2 年,患者除疲劳 (1 级) 外无其他明显不良反应^[39]。美国 NSABPFR 研究入组了 45 例 II~IV 期 pMMR/MSS 型 CRC 患者,这些患者在接受标准放化疗后继续接受 4 个周期的度伐利尤单抗治疗,然后再

手术切除病灶,结果显示,22.2% (10/45) 患者达到 pCR, 31.1% (14/45) 患者达到 cCR, R0 切除率为 81.0%, 肛门保留率为 71.4%, 主要的 3 级不良反应包括腹泻、淋巴细胞减少和腰痛,只有 1 例患者出现 4 级不良反应 (淀粉酶/脂肪酶升高)^[40]。由此可见,患者对放疗后的免疫巩固治疗耐受性较好。

此外,为进一步比较免疫诱导与免疫巩固治疗 CRC 的疗效, TORCH 研究设计了对照试验,该研究入组 130 例 CRC 患者, pMMR/MSS 型和 dMMR/MSI-H 型 CRC 患者被随机分为诱导组和巩固组,根据分组,在新辅助短程放疗 (5 Gy×5F) 前或后给予 CapeOx 方案联合特瑞普利单抗治疗,研究终点为完全缓解 (complete response, CR) 率 (pCR 率+cCR 率),旨在观察免疫诱导或巩固治疗能否改善肿瘤退缩、提高耐受性和改善预后,该研究假设两个治疗组 CR 率均可达 40% 以上,主要关注免疫治疗联合放疗带来的叠加不良反应,特别是中性粒细胞减少症、血小板减少症、肝功能障碍和腹泻等^[41]。临床试验期间发现免疫治疗联合放疗的不良反应发生率相对较低,提示免疫治疗联合放疗的临床安全性较好。TORCH 研究是一个将诱导免疫治疗和巩固免疫治疗相比较的临床研究,并未探究两种免疫联合治疗方法对 pMMR/MSS 型或 dMMR/MSI-H 型 CRC 的疗效,因此未来需要更多研究进一步探索。

3.3 放疗同步免疫治疗

为探索放疗同步免疫治疗方案的可行性和安全性, AVANA 研究纳入 101 例 LARC 患者,入组患者在接受新辅助放化疗的同时接受 6 个周期的阿维鲁单抗治疗,最终评估的 96 例患者中有 22 例 (23%) 达到 pCR, 59 例 (61.5%) 获得明显的病理缓解, ≥3 级的免疫相关不良反应发生率仅为 4%^[42]。另一项关于放疗同步免疫治疗疗效的研究,入组 40 例 pMMR/MSS 型 CRC 患者,患者接受 1 个周期纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗后,同时接受免疫治疗 (伊匹木单抗+纳武利尤单抗) 联合放疗 (8 Gy×3F) 治疗,放疗结束后继续接受免疫巩固治疗^[43]。研究结果显示,在完全接受计划治疗的 27 例 pMMR/MSS 型 CRC 患者中,疾病控制率达 37% (10/27),提示放疗联合免疫治疗能有效提高 pMMR/MSS 型 CRC 患者疗效。

3.4 短程放疗联合免疫治疗

放疗有短程 (5 Gy×5F) 的大分割放疗和长程

常规分割放疗两种模式。在小鼠模型中,大分割放疗可以抑制骨髓源性巨噬细胞向肿瘤的募集,达到比常规分割更好的肿瘤生长抑制效果^[44]。且相较于常规分割,大分割放疗联合免疫治疗可能更容易产生远隔效应。此外,短程放疗对外周血淋巴细胞影响较小,急性放疗相关不良反应发生较少^[45]。大分割放疗具有患者依从性好、不良反应小,且可能更有效激活免疫效应等优势,因此,越来越多的临床研究倾向选择短程放疗联合免疫治疗。Averectal 研究选择短程放疗(5 Gy×5F)后给予6个周期 mFOLFOX6 方案联合阿维鲁单抗治疗,完成治疗方案的12例患者均为 pMMR/MSS 型 CRC,结果显示,3例(25%)患者达到 pCR,3例(25%)患者达到接近 pCR,病理显著缓解率可达 50%^[46]。另一项国内研究入组 30 例 CRC 患者,27 例完成短程放疗(5 Gy×5F)后给予 CapeOx 方案联合卡瑞利珠单抗治疗,pCR 率可达 48.1%(13/27),其中 pMMR/MSS 型患者 pCR 率为 46.1%(12/26),dMMR/MSI-H 型患者 pCR 率为 100%(1/1)^[47]。短程放疗联合免疫治疗显示出了良好的 pCR 率,尤其为 pMMR/MSS 型 CRC 患者提高保肛率、延长生存期提供了新的治疗思路。

4 结语

针对 pMMR/MSS 型 CRC 对免疫治疗反应不佳的情况,靶向 TGF- β 、VEGF 以及 WNT/ β -catenin 和 RAS/MAPK 信号通路也许可以逆转其免疫耐受应答。放疗可以产生更多的肿瘤新抗原并通过重塑 TME 来提高后续 ICI 疗效,相反 ICI 也可以通过改变 TME 来改善放疗效果。至于免疫诱导治疗和巩固治疗哪个更好,目前尚不确定,值得进一步探索。此外,ICI 药物类型对联合治疗的疗效也有重要影响,目前还没有不同 ICI 联合放疗治疗 CRC 的比较研究。免疫治疗和放疗的联合能否实现 1+1>2 的疗效,与免疫治疗的药物类型、免疫与放疗的先后顺序、放疗的剂量、分割及照射部位等多种因素相关。目前临床上开展了许多小规模的研究以探索最佳治疗模式,一些研究取得了振奋人心的初步数据。总之,针对 pMMR/MSS 型 CRC 患者,放疗联合免疫治疗是一种非常有前景的治疗策略。我们期待更多、更大规模的临床研究来验证这一策略的意义和价值。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(3):177-206.
- [2] YAO Y, JIN Y, LEI X, et al. Impact of mismatch repair or microsatellite status on the prognosis and efficacy to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: A bi-institutional, propensity score-matched study [J]. J Cancer, 2022, 13 (9): 2912-2921.
- [3] ZHANG X, WU T, CAI X, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities[J]. Front Immunol, 2022, 13: 795972.
- [4] DIAZ LA JR, SHIU K, KIM T, 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.
- [5] BENSON AB, VENOOK AP, AL-HAWARY MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16 (7): 874-901.
- [6] 林祺,唐维,王志雄,等.275例胃癌微卫星不稳定情况及临床病理因素分析[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(1):17-21,44.
- [7] COSTA M. 2021 ASCO Virtual Annual Meeting [J]. Lancet Oncol, 2021, 22 (7): 912-913.
- [8] LE DT, DIAZ LA JR, KIM T, 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.
- [9] CHEN E, JONKER DJ, LOREE JM, 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.
- [10] MOSNIER JF, AIRAUD F, MéTAIRIE S, et al. Mapping of colorectal carcinoma diseases with activation of Wnt/ β -catenin signalling pathway using hierarchical clustering approach [J]. J Clin Pathol, 2022, 75 (3): 168-175.
- [11] TAKAHASHI H, WATANABE H, HASHIMURA M, et al. A combination of stromal PD-L1 and tumoral nuclear

- β -catenin expression as an indicator of colorectal carcinoma progression and resistance to chemoradiotherapy in locally advanced rectal carcinoma [J]. *J Clin Pathol*, 2022, 8 (5): 458-469.
- [12] FENG M, JIN J, XIA L, et al. Pharmacological inhibition of β -catenin/BCL9 interaction overcomes resistance to immune checkpoint blockades by modulating T(reg) cells [J]. *Sci Adv*, 2019, 5 (5): eaau5240.
- [13] DEVITO NC, STURDIVANT M, THIEVANTHIRAN B, et al. Pharmacological Wnt ligand inhibition overcomes key tumor-mediated resistance pathways to anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cell Rep*, 2021, 35 (5): 109071.
- [14] GALARRETA MRD, BRESNAHAN E, MOLINA -SÁNCHEZ P, et al. β -Catenin Activation Promotes Immune Escape and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9 (8): 1124-1141.
- [15] TAKEUCHI Y, TANEGASHIMA T, SATO E, et al. Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6 (65): eabc6424.
- [16] AYUSO JM, REHMAN S, VIRUMBRALES-MUNOZ M, et al. Microfluidic tumor-on-a-chip model to evaluate the role of tumor environmental stress on NK cell exhaustion [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (8): eabc2331.
- [17] DU L, LEE J, JIANG H, et al. β -Catenin induces transcriptional expression of PD-L1 to promote glioblastoma immune evasion [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (11): e20191115.
- [18] DU W, MENJIVAR RE, DONAHUE KL, et al. WNT signaling in the tumor microenvironment promotes immunosuppression in murine pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2023, 220 (1): e20220503.
- [19] GIORDANO G, PARCESEPE P, D'ANDREA MR, et al. JAK/Stat5-mediated subtype-specific lymphocyte antigen 6 complex, locus G6D (LY6G6D) expression drives mismatch repair proficient colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 28.
- [20] WARD AB, KEETON AB, CHEN X, et al. Enhancing anticancer activity of checkpoint immunotherapy by targeting RAS [J]. *MedComm*, 2020, 1 (2): 121-128.
- [21] FRANKLIN DA, JAMES JL, AXELROD ML, et al. MEK inhibition activates STAT signaling to increase breast cancer immunogenicity via MHC-I expression [J]. *Cancer Drug Resist*, 2020, 3 (3): 603-612.
- [22] LIU Y, MA Q, YANG K, et al. Reprogramming macrophage by targeting VEGF and CD40 potentiates OX40 immunotherapy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 698: 149546.
- [23] 周立莉, 葛新国, 胥荣, 等. PD-1 抑制剂对微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗效果分析 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14 (2): 153-158.
- [24] YANG M, QIN C, TAO L, et al. Synchronous targeted delivery of TGF- β siRNA to stromal and tumor cells elicits robust antitumor immunity against triple-negative breast cancer by comprehensively remodeling the tumor microenvironment [J]. *Biomaterials*, 2023, 301:122253.
- [25] LIU J, LI D, HAN J, et al. Case Report: MSS colorectal extrahepatic (non-liver) metastases as the dominant population for immunotherapy combined with multi-target tyrosine kinase inhibitors [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1091669.
- [26] LIU Y, ZHANG Q, XING B, et al. Immune phenotypic linkage between colorectal cancer and liver metastasis [J]. *Cancer cell*, 2022, 40 (4): 424-437.
- [27] YU J, GREEN MD, LI S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (1): 152-164.
- [28] LIU S, ZHANG Y, LIN Y, et al. Case report: The MSI-L/p-MMR metastatic rectal cancer patient who failed systemic therapy responds to anti-PD-1 immunotherapy after stereotactic body radiation-therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:981527.
- [29] CUI Y, WU H, LIU Z, et al. CXCL16 inhibits epithelial regeneration and promotes fibrosis during the progression of radiation enteritis [J]. *J Pathol*, 2023, 259 (2): 180-193.
- [30] WANG C, HO A, CHANG C, et al. Radiotherapy enhances CXCR3(high)CD8(+) T cell activation through inducing IFN γ -mediated CXCL10 and ICAM-1 expression in lung cancer cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72 (6): 1865-1880.
- [31] ILIADI C, VERSET L, BOUCHARTE C, et al. The current understanding of the immune landscape relative to radiotherapy across tumor types [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1148692.
- [32] CHABANON RM, ROUANNE M, LORD CJ, et al. Targeting the DNA damage response in immunoncology: developments and opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21 (11): 701-717.
- [33] SOLARI JIG, FILIPPI-CHIELA E, PILAR ES, et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) related to immunogenic cell death are differentially triggered by clinically relevant chemotherapeutics in lung

- adenocarcinoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 474.
- [34] CHEN T, XU Z, LUO J, et al. NSUN2 is a glucose sensor suppressing cGAS/STING to maintain tumorigenesis and immunotherapy resistance [J]. *Cell Metab*, 2023, 35 (10): 1782–1798.
- [35] MIRJOLET C, CHARON-BARRA C, LADOIRE S, et al. Tumor lymphocyte immune response to preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer: The LYMPHOREC study [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7 (3): e1396402.
- [36] STARY V, WOLF B, UNTERLEUTHNER D, et al. Short-course radiotherapy promotes pro-inflammatory macrophages via extracellular vesicles in human rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e000667.
- [37] 李英杰,张丽,董秋石,等. 程序性细胞死亡蛋白1抗体联合全程新辅助放疗治疗高风险局部进展期中低位直肠癌患者的近期结局[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(11): 998–1007.
- [38] RAYSON D, BUFILL JA, CLOSE J, et al. ASCO Voices 2020[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (27): 3231–3232.
- [39] YANG J, XING P, KONG Y, et al. PD-1 inhibitor combined with radiotherapy and GM-CSF in MSS/pMMR metastatic colon cancer: a case report [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1078915.
- [40] WANG Y, SHEN L, WAN J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer: A new era for anal preservation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1067036.
- [41] WANG Y, SHEN L, WAN J, et al. Short-course radiotherapy combined with CAPOX and Toripalimab for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: a randomized, prospective, multicentre, double-arm, phase II trial (TORCH)[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 274.
- [42] SALVATORE L, BENSI M, CORALLO S, et al. O-12 Phase II study of preoperative chemoradiotherapy plus avelumab in patients with locally advanced rectal cancer: The AVANA study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S223.
- [43] PARIKH AR, SZABOLCS A, ALLEN JN, et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2 (11): 1124–1135.
- [44] LAN J, LI R, YIN L, et al. Targeting Myeloid-derived Suppressor Cells and Programmed Death Ligand 1 Confers Therapeutic Advantage of Ablative Hypofractionated Radiation Therapy Compared With Conventional Fractionated Radiation Therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101 (1): 74–87.
- [45] KARAPETYAN L, IHEAGWARA UK, OLSON AC, et al. Radiation dose, schedule, and novel systemic targets for radio-immunotherapy combinations[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115 (11): 1278–1293.
- [46] SHAMSEDDINE A, ZEIDAN YH, EL HUSSEINI Z, et al. Efficacy and safety-in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15 (1): 233.
- [47] LIN Z, CAI M, ZHANG P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (11): e003554.

收稿日期: 2024-02-22