

## 晚期结直肠癌免疫治疗现状与挑战

饶佳伟, 陈创奇\*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

**【摘要】** 近年来,免疫检查点抑制剂在实体瘤治疗中大放异彩。尤其对于微卫星高度不稳定的结直肠癌患者,免疫检查点抑制剂治疗极大地改善了此类患者的预后。然而,占结直肠癌80%~90%的微卫星稳定型患者对单一免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗并不敏感。因此,通过将免疫检查点抑制剂治疗与传统治疗方式联合,来逆转微卫星稳定型结直肠癌组织内部的抑制性免疫微环境;或者通过有效的生物标记对此类患者分层筛选,来明确对免疫检查点抑制剂敏感的人群,是目前研究人员应对此类困境的重要方向。本文将从上述问题对目前晚期结直肠癌免疫治疗如火如荼的研究现状进行阐述。

**【关键词】** 晚期结直肠癌; 免疫检查点抑制剂治疗; 微卫星稳定型

### Current situation and challenges of immune checkpoint inhibitors in advanced colorectal cancer

Rao Jiawei, Chen Chuangqi\*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Chen Chuangqi, E-mail: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** In recent years, immune checkpoint inhibitor has been widely used in solid tumors. Especially colorectal cancer patients with high microsatellite instability, have derived much benefit. However, 80% to 90% of colorectal cancer patients with microsatellite stabilization are not sensitive to immunotherapy based on single immune checkpoint inhibitor. Therefore, through combining immune checkpoint inhibitor with traditional chemotherapy or targeted therapy, which might reverse the immunosuppressive microenvironment of stable microsatellite colorectal cancer; or screening stable microsatellite patients who are sensitive to immune checkpoint inhibitors through effective biomarkers, were the main directions to deal with this dilemma. This article will discuss the current research status of immunotherapy for advanced colorectal cancer from the above issues.

**【Key words】** Advanced colorectal cancer; Immune checkpoint inhibitor; Microsatellite stable

结直肠癌目前仍是严重威胁我国乃至全世界人民生命健康的重要恶性肿瘤。根据近期一项纳入185个国家,共计36种恶性肿瘤的研究报道,结直肠癌约占每年新发肿瘤病例10%,且是世界癌症相关死亡的主要病因<sup>[1]</sup>。尽管早期筛查改善了患者5年生存率,但仍有超过25%的患者确诊时已处于晚期,而这类出现远处转移的结直肠癌患者预后仍然不容乐观,5年总生存率仅有12.5%<sup>[2]</sup>。因此,对于这类结直肠癌患者如何制定行之有效的治疗方案已成为各国临床工作者关注的重点。在

过去的数年中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗凭借持久的疗效和较少的副作用,已成为各大指南中微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)晚期结直肠癌的一线推荐用药。然而,目前对于微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)晚期结直肠癌,ICI治疗的应用仍处于探索阶段。因此,本文将对目前晚期结直肠癌应用ICI的临床研究进行述评,探讨MSI-H与MSS晚期结直肠癌的未来ICI治疗方向。

#### 1 免疫检查点抑制剂在MSI-H晚期结直肠癌中的应用——初显成效

目前,ICI在MSI-H晚期结直肠癌患者的治

基金项目:广州市科技计划项目(K0222119)

\*通信作者:陈创奇, E-mail: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

疗中取得了显著的成效。MSI-H 晚期结直肠癌中首次应用 ICI 可以追溯到 2010 年发布的 MDX-1106 研究<sup>[3]</sup>。在接受治疗的 14 例患者中,有 1 例患者出现超过 3 年的临床和影像学完全缓解。这令人惊喜的疗效引起了更多研究人员的关注,后续更大样本的研究也印证了 ICI 治疗在 MSI-H 晚期结直肠癌中的巨大潜力。KEYNOTE-177 研究共纳入了 307 例 MSI-H 晚期结直肠癌患者,按 1:1 的比例随机分配至帕博利珠单抗组( $n=153$ )和常规化疗±靶向治疗组( $n=154$ ),最终结果提示帕博利珠单抗组的中位无进展生存(median progression-free survival, mPFS)期(16.5 个月比 8.2 个月, $P=0.0002$ )、客观缓解率(objective response rate, ORR)(43.8%比 33.1%)及 3 级以上治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)发生率(22%比 66%)均优于常规化疗±靶向治疗组<sup>[4]</sup>。该研究指出在 MSI-H 晚期结直肠癌患者中应用 ICI,相较传统治疗可获得显著改善的疗效与显著下降的 TRAE 发生率。因此 2022 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐帕博利珠单抗用于 MSI-H 晚期结直肠癌的一线治疗。另一项 Checkmate-142 研究探索了纳武利尤单抗和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在 MSI-H 晚期结直肠癌患者应用的疗效与安全性<sup>[5-6]</sup>。其中对照组接受纳武利尤单抗治疗,共纳入 74 例既往接受治疗的 MSI-H 晚期结直肠癌患者,患者 1 年总生存率为 72%,ORR 为 32.4%,3 级以上 TRAE 发生率为 32%。试验组接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗,共纳入 119 例患者,其 1 年总生存率为 85%,ORR 为 55%。因此,2023 年 CSCO 指南也推荐纳武利尤单抗联合伊匹木单抗可用于 MSI-H 晚期结直肠癌的二三线治疗。

尽管目前 ICI 在 MSI-H 晚期结直肠癌中已取得明确疗效,但研究结果提示并不是全部患者均对治疗有反应。在 KEYNOTE-177 研究中,尽管帕博利珠单抗组患者的近期与远期预后指标均优于常规化疗±靶向治疗组,但帕博利珠单抗组出现疾病进展的患者也较多(29.4%比 12.3%)<sup>[4]</sup>。而在 Checkmate-142 研究中,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组患者的疾病进展率则低于纳武利尤单抗组(12%比 28.4%)。因此,对于 MSI-H 晚期结直肠癌患者是否联合 ICI 治疗才是最值得思考的问题。目前正在进行的一项 SWOG1610 研究,尝试比较

MSI-H 晚期结直肠癌患者一线接受阿替利珠单抗单药和阿替利珠单抗+mFOLFOX6(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)+贝伐珠单抗的疗效差异。另一项 Checkmate 8HW 研究则将 494 例 MSI-H 转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者随机分为纳武利尤单抗组、纳武利尤单抗+伊匹木单抗组和传统化疗联合靶向治疗组,主要研究终点为无进展生存期。还有一项 NCT04895722 研究同样正在探讨帕博利珠单抗和以帕博利珠单抗为基础的联合治疗在初治 MSI-H mCRC 中的临床价值。相信这些研究的结果将使 MSI-H 晚期结直肠癌患者的治疗迈上新的台阶。

## 2 免疫检查点抑制剂在 MSS 晚期结直肠癌中的应用——道阻且长

与在 MSI-H 晚期结直肠癌中取得的骄人成绩形成鲜明对比,ICI 在 MSS 晚期结直肠癌中的应用可谓处处碰壁。根据 KEYNOTE-016 以及 KEYNOTE-028 的研究结果,MSS 晚期结直肠癌对于单药 ICI 的 ORR 仅有 0~5%<sup>[7]</sup>。疗效差异如此之大的原因可能与两种肿瘤截然不同的免疫微环境有关。MSI-H 肿瘤通常较 MSS 肿瘤具有更丰富的 T 淋巴细胞浸润,而这往往会导致更强烈的抗肿瘤免疫反应<sup>[8]</sup>。这种特点可能与 MSI-H 肿瘤更高的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)以及释放更多的肿瘤相关抗原有关<sup>[9]</sup>。因此,对于 MSS 晚期结直肠癌,通过其他类型治疗的诱导(如常规化疗或放疗,亦或两者联合应用)来杀死肿瘤细胞,释放更多的肿瘤相关抗原,从而促进更多的免疫细胞浸润,或许是改善此类患者免疫治疗疗效的新突破点。

### 2.1 双靶点免疫治疗在 MSS 晚期结直肠癌中的应用

多种 ICI 的联合应用能否逆转 MSS 结直肠癌的“免疫沙漠”?研究人员开始探索 ICI 联合治疗在 MSS 结直肠癌中的应用。CCTG CO.26 研究对双靶点免疫联合方案作为 mCRC 后线治疗方案的疗效进行评估,该研究共纳入 180 例患者(92%为 MSS 患者),按 2:1 的方式分配至 durvalumab[程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂]联合 tremelimumab[细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4)抑制剂]的试验组,和

最佳支持治疗对照组<sup>[10]</sup>。结果在 MSS 患者中, 试验组总生存期显著延长(6.6 个月比 4.1 个月,  $P=0.02$ ), 但无进展生存期未见延长(1.8 个月比 1.9 个月,  $P>0.05$ ), 仅 1 例 MSS 患者出现部分缓解。因此, 患者的生存获益是否来源于双靶点免疫治疗对肿瘤的抑制, 值得进一步思考。进一步分析提示高 TMB 为最佳支持治疗对照组患者预后的危险因素, 但高 TMB 的患者更能从双靶点免疫治疗中获益。这也提示 TMB 或许能作为双靶点免疫治疗选择的生物标记。另一项帕博利珠单抗联合 favezelimab [淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 抑制剂] 用于 MSS 晚期结直肠癌患者的 I 期临床试验, 纳入 89 例患者, 最终仅 4 例患者出现部分缓解, 1 例患者达到完全缓解<sup>[11]</sup>。这样的疗效显然难以令人满意。但是近期的 NCT03860272 研究却给出了令人振奋的答案<sup>[12]</sup>。该研究纳入了 70 例难治性 MSS 晚期结直肠癌患者, 接受 botensilimab (CTLA4 抑制剂) 和 balstilimab [程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂] 联合治疗, ORR 为 23%, 疾病控制率 (diseases control rate, DCR) 高达 76%, mPFS 期为 4.1 个月, 总体人群中 12 个月总生存率为 63% (95% CI: 46%~76%)。它的疗效优势可能与 botensilimab 有关。该抗体是 Fc 增强型二代抗 CTLA4 抗体, 除了拮抗 T 细胞上的 CTLA4 外, 还能与抗原呈递细胞和自然杀伤细胞上的 Fc $\gamma$ R 结合, 从而激活这些细胞的抗肿瘤信号通路。这种新式的抗体是否会给 MSS 晚期结直肠癌的治疗带来帮助, 还有赖于进一步大样本随机对照临床研究, 以及远期生存数据的观察。

## 2.2 免疫检查点抑制剂联合多靶点酪氨酸激酶抑制剂在 MSS 晚期结直肠癌中的应用

既往研究表明瑞戈非尼可以通过抑制肿瘤相关巨噬细胞等的作用, 增强抗肿瘤免疫<sup>[13]</sup>。这类多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 与 ICI 联用在 MSS 晚期结直肠癌患者中的疗效同样令人憧憬。日本率先开展了纳武利尤单抗联合瑞戈非尼的探索性研究, 其中接受了二线治疗及更后线治疗方案的 24 例难治性 MSS 晚期结直肠癌患者的 ORR 高达 33.3%, mPFS 期延长至 7.9 个月<sup>[14]</sup>。受到该研究结果的鼓舞, 国内外的研究人员开展了多项 ICI 联合 TKI 的临床研究。其中, 蚌埠医学院第一附属医院回顾性比较了单用

呋喹替尼 (对照组) 和呋喹替尼联合 PD-1 抑制剂 (观察组) 在 MSS 晚期结直肠癌患者中的疗效, 结果显示观察组 DCR 高于对照组 (66.67% 比 40.00%,  $P=0.038$ ), 而在肝转移患者的亚组中, 观察组和对照组肝转移患者的 ORR 分别为 9.52% 和 5.56%<sup>[15]</sup>。然而, 北美 REGNIVO 研究未能展现同样的效果<sup>[16]</sup>。同样是接受二三线治疗后的 70 例 MSS 结直肠癌患者, 在应用纳武利尤单抗联合瑞戈非尼治疗方式后, ORR 仅 7%, mPFS 期仅 1.8 个月。后续 REGOMUNE 研究 (瑞戈非尼+阿维鲁单抗)、呋喹替尼+杰诺单抗研究、REGOTORI 研究 (瑞戈非尼+特瑞普利单抗)、LEAP-005 研究 (仑伐替尼+帕博利珠单抗)、呋喹替尼+信迪利单抗研究以及瑞戈非尼+伊匹木单抗+纳武利尤单抗的研究, 均没有取得令人满意的疗效, ORR 波动在 15%~28%, DCR 在 36%~62%, mPFS 期为 2.3~7.3 个月<sup>[17-22]</sup>。同时, 在部分研究中基于转移器官的亚组分析发现, 伴肝转移的患者治疗反应显著劣于非肝转移患者<sup>[14, 16, 22]</sup>。因此, 对于合并肝转移的结直肠癌患者, 在全身治疗的基础上联合肝脏局部的消融或介入治疗或许是更适宜的选择。此外, 上述结果与既往 MSS 晚期结直肠癌三线标准研究 (TKI, TAS-102) 比较, mPFS 期还是有一定程度的延长, 这也提示 ICI 联合 TKI 在 MSS 晚期结直肠癌的治疗上具有一定潜力<sup>[23-24]</sup>。同时, 一项进行中的 LEAP017 研究纳入了 480 例不可手术或晚期结直肠癌患者, 按照 1:1 随机分为帕博利珠单抗联合仑伐替尼组与标准治疗组 (TAS-102 或瑞戈非尼), 后续结果的公布有望解答 ICI 联合 TKI 在 MSS 晚期结直肠癌后线治疗中的应用价值。

## 2.3 免疫检查点抑制剂联合化疗在 MSS 晚期结直肠癌中的应用

既往研究指出, 诸如铂类、氟尿嘧啶类的化疗药物可能通过杀死细胞后, 促进肿瘤细胞释放新生抗原, 以此改善肿瘤微环境免疫细胞浸润。因此, 化疗联合 ICI 是否具有协同作用也引起研究人员的关注。KEYNOTE-651 研究对比了帕博利珠单抗联合 mFOLFOX7 或 FOLFIRI (伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶) 一线治疗 mCRC 的疗效, 结果提示联合 mFOLFOX7 具有更高的 ORR (58% 比 16%,  $P<0.05$ )<sup>[25]</sup>。METIMMOX 研究尝试对比以奥沙利铂为基础的短程 FLOX (奥沙利铂+氟尿嘧啶) 方案联合纳武利尤单抗, 与短程 FLOX 方案在一线

治疗 mCRC 的疗效差异,结果提示联合治疗组获得了更高的 ORR(50%比 23%, $P<0.05$ )<sup>[26]</sup>。MEDETREME 试验则纳入了未经治疗的 57 例 RAS 突变的结直肠癌患者,探索 FOLFOX+durvalumab(PD-L1 抑制剂)+tremelimumab(CTLA4 抑制剂)的临床应用价值,结果提示,患者的 ORR 为 62.5%,12 个月的无进展生存率为 50%<sup>[27]</sup>。以上研究结果提示,化疗联合 ICI 治疗较单药治疗能获得疗效改善,但无论是在 RAS 野生型还是突变型的患者中,与既往一线化疗联合靶向治疗 III 期研究比较,化疗联合 ICI 治疗的 ORR 和无进展生存期并未显示出明显优势<sup>[28]</sup>。因此,在化疗联合靶向治疗已取得显著疗效且作为一线标准治疗方案的大背景下,常规化疗加上免疫治疗作为 mCRC 标准一线方案目前缺乏足够循证医学证据支持,尚需要更多大样本的临床研究来论证。

#### 2.4 免疫检查点抑制剂联合抗血管内皮生长因子单抗在 MSS 晚期结直肠癌中的应用

前期临床研究表明抑制肿瘤血管生成可以产生炎性微环境,促进免疫细胞浸润从而与 ICI 治疗产生协同作用<sup>[29]</sup>。然而,目前 ICI 联合抗血管内皮生长因子治疗在 MSS 晚期结直肠癌中仍有争议。2019 年发布的 BACCI 研究采用卡培他滨+贝伐珠单抗±阿替利珠单抗用于晚期结直肠癌的后线治疗,其中联合阿替利珠单抗组患者的无进展生存期没有明显改善(4.4 个月比 3.3 个月, $P=0.051$ )<sup>[30]</sup>。与 BACCI 研究类似,MODUL 研究纳入了一线接受 FOLFOX+贝伐珠单抗治疗 3~4 个月的患者,对取得疾病控制以上疗效(完全缓解、部分缓解、疾病稳定)的患者均进行分子标志物检测,其中 BRAF 野生型患者按 1:2 比例分别接受氟化嘧啶+贝伐珠单抗和接受氟化嘧啶+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗维持两种治疗方式,然而加用 ICI 治疗后无进展生存期未见明显改善(7.36 个月比 7.13 个月, $P=0.483$ )<sup>[31]</sup>。虽然 2021 年发布的 AtezoTRIBE 研究中,FOLFOXIRI(伊立替康+奥沙利铂+5-氟尿嘧啶)+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗组较 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗组的 mPFS 期有所延长(13.1 个月比 11.5 个月, $P=0.012$ ),但 MSS 亚组中并未观察到有统计学意义的差异(12.9 个月比 11.4 个月, $P=0.071$ )<sup>[32]</sup>。在经过 37 个月的中位随访时间后,MSS 队列中仍未观察到更好的总生存获益( $HR: 0.83, P=0.172$ )。后续亚组分析发现,

免疫评分高和 TMB 高的患者生存获益明显,提示免疫评分和 TMB 可能是 MSS 型 mCRC 人群接受一线免疫联合治疗的潜在标志物。目前仍有部分探索性队列如 NIVACOR 研究或是我国的 NCT04547166 研究尝试探索在 MSS 晚期结直肠癌的一线标准治疗方案(化疗+靶向治疗)中加入 ICI 治疗<sup>[33-34]</sup>。然而,总体而言,似乎并不能观察到比传统的化疗联合靶向治疗更优越的结果。

#### 2.5 免疫检查点抑制剂联合抗表皮生长因子受体单抗在 MSS 晚期结直肠癌中的应用

AVETUX 研究尝试探索 mFOLFOX6+西妥昔单抗+阿维鲁单抗在 BRAF 野生型晚期结直肠癌患者中一线治疗的疗效与安全性,虽然接受治疗的患者中有 24.2% 出现完全缓解或无疾病证据,66.7% 出现部分缓解,但 1 年无进展生存率仅为 40%,远低于预设终点的 57%<sup>[35]</sup>。同时,该研究的 mPFS 期较既往接受化疗联合靶向治疗的患者(PARADIGM 研究)未见明显改善<sup>[36]</sup>。CAVE 和 AVETUXIRI 两项单臂研究分别探索了西妥昔单抗或西妥昔单抗+伊立替康+阿维鲁单抗在 MSS 晚期结直肠癌后线治疗中的疗效<sup>[37-38]</sup>。两项研究纳入的患者均为初治中应用了抗表皮生长因子受体单抗且取得一定疗效的患者,也被称为“西妥昔单抗再挑战联合免疫治疗”方案。其中 CAVE 研究中 RAS 野生型患者的 ORR 为 8.5%,AVETUXIRI 研究中 RAS 野生型患者的 ORR 为 30.0%,CAVE 研究中患者的中位总生存期为 11.6 个月,AVETUXIRI 研究中患者的中位总生存期为 13.7 个月。与既往单纯西妥昔单抗再挑战的 CRICKET 研究比较,西妥昔单抗+伊立替康+阿维鲁单抗的方案似乎具有一定潜力<sup>[39]</sup>,但确实的证据仍需要后续随机对照研究加以论证。

### 3 结语

MSI-H 结直肠癌由于高度浸润的免疫细胞对 ICI 治疗有着令人满意的反应,但单一的 ICI 治疗是否为 MSI-H 晚期结直肠癌的最佳治疗方式呢?值得注意的是,既往研究中接受单药 ICI 治疗的患者有接近 1/3 出现疾病进展,联合抗血管生成、抗表皮生长因子药物或是传统化疗药物是否能减少肿瘤耐药,并获得更好的疗效呢?这些问题均值得我们进一步探索。MSS 结直肠癌由于缺乏免疫细胞浸润的特点,单一 ICI 的应用疗效不佳已有

定论。目前,研究人员开展了大量的探索性队列和随机对照研究,评估在原有标准治疗方案中增加或替换 ICI 药物是否能获得更好的疗效,从而制定适合 MSS 人群的免疫治疗方案。然而,目前并没有明确的证据支持在 MSS 晚期结直肠癌中应用 ICI 药物。即使通过化疗或靶向治疗杀伤肿瘤细胞来释放新生的肿瘤抗原,从而改善肿瘤免疫微环境,但 ICI 药物的加入并没有对肿瘤患者的近期及远期预后产生帮助。是 MSS 结直肠癌肿瘤本身的基因特点导致免疫细胞浸润的短暂改善,进而限制了联合治疗的长期疗效? 这值得进一步研究探讨。故笔者认为在对 MSS 结直肠癌免疫微环境机制没有深入透彻掌握之前,盲目地在原有标准治疗方案上增加 ICI 治疗并不是理性的做法。近期多项研究也深入探讨了 MSS 肿瘤与 MSI 肿瘤的临床特点及分子病理差异<sup>[40-41]</sup>。虽然作为一种研究探讨是合适的,但是我们更应该积极寻找特异度和敏感度良好的生物标志物来有效筛选可能在免疫治疗中获益的人群,例如非肝转移、免疫评分、TMB 等。

## 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] SARGENT D, SOBRERO A, GROTHEY A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):872-877.
- [3] BRAHMER JR, DRAKE CG, WOLLNER I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19):3167-3175.
- [4] DIAZ LA JR, SHIU KK, KIM TW, 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] OVERMAN MJ, LONARDI S, LEONE F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: Update from CheckMate 142 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(4):519.
- [6] ANDRE T, LONARDI S, WONG M, et al. Nivolumab plus 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(4): 533.
- [7] O'NEIL BH, WALLMARK JM, LORENTE D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189848.
- [8] TURAJLIC S, LITCHFIELD K, XU H, et al. Insertion- and -deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1009-1021.
- [9] GIANNAKIS M, MU X, SHUKLA SA, et al. Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(4):857-865.
- [10] 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.
- [11] GARRALDA E, SUKARI A, LAKHANI NJ, et al. A first-in-human study of the anti-LAG-3 antibody favezelimab plus pembrolizumab in previously treated, advanced microsatellite stable colorectal cancer [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(6):100639.
- [12] O'DAY S, KHOUEIRY AE, RAMAMURTHY C, et al. AGEN1181, an Fc engineered anti-CTLA-4 antibody, demonstrated clinical activity, alone or in combination with balstilimab (anti-PD-1), and broadens the therapeutic potential of CTLA-4 therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(3):A1-A559.
- [13] OU D, CHEN C, HSU C, et al. Regorafenib enhances antitumor immunity via inhibition of p38 kinase/Creb1/Klf4 axis in tumor-associated macrophages [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3).
- [14] 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, 38(18):2053-2061.
- [15] 李瑞华, 邢现菲, 刘亚萌, 等. 程序性死亡蛋白-1 抑

- 制剂联合呋喹替尼治疗晚期结直肠癌的临床疗效观察[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2):126-131.
- [16] FAKIH M, RAGHAV KPS, CHANG DZ, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair -proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study[J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 58:101917.
- [17] COUSIN S, CANTAREL C, GUEGAN JP, et al. Regorafenib -Avelumab Combination in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer (REGOMUNE): A Single-arm, Open-label, Phase II Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8):2139-2147.
- [18] BAI Y, XU N, SHAN A, et al. A phase Ib trial of assessing the safety and preliminary efficacy of a combination therapy of geptanolimab (GB 226) plus fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): e15551.
- [19] WANG F, HE M, YAO Y, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9):100383.
- [20] GASPAR N, VENKATRAMANI R, HECKER-NOLTING S, et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9):1312-1321.
- [21] GUO Y, ZHANG W, YING J, et al. Phase 1b/2 trial of fruquintinib plus sintilimab in treating advanced solid tumours: The dose-escalation and metastatic colorectal cancer cohort in the dose-expansion phases [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 181:26-37.
- [22] FAKIH M, SANDHU J, LIM D, et al. Regorafenib, Ipilimumab, and Nivolumab for Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer and Disease Progression With Prior Chemotherapy: A Phase 1 Nonrandomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(5).
- [23] LI J, QIN S, XU R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):619-629.
- [24] MAYER RJ, VAN CUTSEM E, FALCONE A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(20): 1909-1919.
- [25] KIM R, CHAVES J, KAVAN P, et al. Pembrolizumab (pembro) plus mFOLFOX7 or FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from KEYNOTE-651 cohorts B and D [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 5409-5461.
- [26] HANSEN AR, HANNE H, CHRISTIAN K, et al. Repeat sequential oxaliplatin-based chemotherapy (FLOX) and nivolumab versus FLOX alone as first-line treatment of microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the randomized METIMMOX study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15):3556.
- [27] GHIRINGHELLI F, CHIBAUDEL B, TAIEB J, et al. Durvalumab and tremelimumab in combination with FOLFOX in patients with RAS-mutated, microsatellite-stable, previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the first intermediate analysis of the phase Ib/II MEDETREME trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15):3006.
- [28] DOUILLARD JY, OLINER KS, SIENA S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(11): 1023-1034.
- [29] DOLESCHER D, HOFF S, KOLETNIK S, et al. Regorafenib enhances anti-PD1 immunotherapy efficacy in murine colorectal cancers and their combination prevents tumor regrowth [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):288.
- [30] METTU NB, TWOHY E, OU F, et al. BACCI: a phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): an ACCRU network study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v203.
- [31] GROTHEY A, TABERNERO J, ARNOLD D, et al. Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFwt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL - a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):714-715.
- [32] CREMOLINI C, ROSSINI D, ANTONIOTTI C, et al. LBA20 FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) plus atezolizumab (atezo) versus FOLFOXIRI plus bev as first-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: results of the phase II randomized AtezoTRIBE study by GONO [J]. *Ann*

- Oncol, 2021,32(S5): S1294–S1295.
- [33] DAMATO A, IACHETTA F, ANTONUZZO L, et al. Phase II study of nivolumab in combination with FOLFOXIRI/bevacizumab as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer RAS/BRAF mutated (mut): NIVACOR trial (GOIRC-03-2018)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 3509.
- [34] FANG X, ZHONG C, ZHU N, et al. A phase 2 trial of sintilimab (IBI 308) in combination with CAPEOX and bevacizumab (BBCAPX) as first-line treatment in patients with RAS-mutant, microsatellite stable, unresectable metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 3563.
- [35] ALEXANDER S, MASCHA B, ERAY G, et al. Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): final results of the phase II AVETUX trial (AIO KRK-0216)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4): 96.
- [36] YOSHINO T, WATANABE J, SHITARA K, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(17): abstr LBA1.
- [37] MARTINELLI E, MARTINI G, TROIANI T, et al. 3970 Avelumab plus cetuximab in pre-treated RAS wild type metastatic colorectal cancer patients as a rechallenge strategy: the phase II CAVE (cetuximab-avelumab) mCRC study[J]. Ann Oncol, 2020, 31(S4): S409–S410.
- [38] 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 II a study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3): 80.
- [39] CREMOLINI C, ROSSINI D, DELL'AQUILA E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(3):343–350.
- [40] 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.
- [41] 陈振伟, 邱敏, 姚秀娟, 等. II期结直肠癌中微卫星状态与分化细胞群的关系及其对预后的影响[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2021, 15(3):185–192.

收稿日期: 2024-03-06