

错配修复缺陷/高微卫星不稳定局部晚期或转移性结肠癌免疫联合治疗后手术的疗效分析

欧阳凯博, 杨梓锋, 蔡观福*

南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院) 胃肠外科, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 探讨局部晚期或转移性错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)型结肠癌患者接受免疫联合治疗后手术的疗效及预后。**方法** 回顾性分析2019年1月至2025年3月于南方医科大学附属广东省人民医院接受免疫联合治疗后行手术切除的局部晚期或转移性dMMR/MSI-H结肠癌患者的临床资料($n=8$)。收集患者的基线特征、治疗方案、影像学及病理学缓解情况、免疫相关不良事件以及随访数据等,评估该治疗策略的临床效果。**结果** 纳入的8例患者均为cT₄N₀M₀₋₁期,其中5例伴有远处转移,2例T_{4b}期分别浸润空肠和左侧输尿管合并左髂血管,2例诊断为林奇综合征。影像学评估显示,免疫联合治疗后1例(12.5%)达临床完全缓解,3例(37.5%)达部分缓解,客观缓解率为50.0%。4例(50.0%)发生3级及以上免疫相关不良事件,表现为肠梗阻(3例)和回肠穿孔(1例),所有病例均无严重手术相关并发症。术后病理评估结果显示,5例(62.5%)肿瘤出现显著退缩,其中2例(25.0%)达病理完全缓解。随访至2025年6月30日,6例均未出现复发,1例肺转移和1例肝转移患者带瘤无进展生存。**结论** 免疫联合治疗在dMMR/MSI-H型局部晚期或转移性结肠癌患者中显示出较好的抗肿瘤活性,部分患者可获得病理完全缓解,但需密切关注肠梗阻、穿孔等严重免疫相关不良事件的发生。免疫联合治疗后手术的安全性及可行性较高。

【关键词】 错配修复缺陷/高微卫星不稳定; 结肠癌; 免疫联合化学治疗; 外科手术

Efficacy analysis of surgery following combined immunotherapy for deficient mismatch repair/microsatellite instability-high locally advanced or metastatic colon cancer

Ouyang Kaibo, Yang Zifeng, Cai Guanfu*

Department of Gastrointestinal Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Cai Guanfu, E-mail: caiguanfu@gdph.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and prognosis of surgical resection following combined immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic deficient mismatch repair/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) colon cancer. **Method** A retrospective analysis was conducted on clinical data from patients with locally advanced or metastatic dMMR/MSI-H colon cancer ($n=8$) who underwent surgical resection after combined immunotherapy at Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University, between January 2019 and March 2025. Baseline characteristics, treatment regimens, radiologic and pathologic responses, immune-related adverse events (irAEs), and follow-up data were collected to evaluate the clinical outcomes of this treatment strategy. **Result** All 8 enrolled patients had cT₄N₀M₀₋₁ disease, including 5 with distant metastases. 2 cases with T_{4b} disease involved invasion of the jejunum and left ureter combined with left iliac vessels, respectively, and 2 had Lynch syndrome. Radiologic assessment showed that 1 patient (12.5%) achieved complete clinical response, 3 (37.5%) achieved partial response, yielding an objective response rate of 50.0% after combined immunotherapy. Grade 3 or higher

* 通信作者: 蔡观福, E-mail: caiguanfu@gdph.org.cn

irAEs occurred in 4 patients (50.0%), presenting as intestinal obstruction (3 cases) and ileal perforation (1 case), with no severe surgery-related complications observed. Postoperative pathologic evaluation revealed significant tumor regression in 5 cases (62.5%), including 2 (25.0%) with pathologic complete response. Up to June 30, 2025, 6 patients had no recurrence, while 1 patient with lung metastasis and 1 patient with liver metastasis remained progression-free survival with tumor. **Conclusion** Combined immunotherapy demonstrates promising antitumor activity in locally advanced or metastatic dMMR/MSI-H colon cancer, with some patients achieving pathologic complete response. However, close monitoring is required for severe irAEs such as intestinal obstruction and perforation. Surgery following combined immunotherapy appears safe and feasible.

【Key words】 Deficient mismatch repair/microsatellite instability-high; Colon cancer; Immunotherapy; Surgery

结直肠癌是全球范围内高发的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均位居恶性肿瘤前列^[1]。初始或潜在可切除的晚期结肠癌 (initially or potentially resectable advanced colon cancer, RACC) 可分为3种主要亚型: ①局部晚期结肠癌 (locally advanced colon cancer, LACC), 占病例总数的10%~26%^[2-3]; ②可切除的转移性结肠癌占比为5%~15%^[2]; ③潜在可切除转移性结肠癌的比例为20%~30%^[4]。目前,LACC的标准治疗方案为根治性手术切除联合个体化评估的辅助化学治疗 (简称化疗)^[5],此治疗策略的术后并发症发生率约为25%,围手术期死亡率达6.0%;对于可切除转移性结肠癌,现行标准治疗方案(围手术期治疗联合原发灶及转移灶的R0切除)的5年总生存率仅为20%~45%^[6];而潜在可切除病例的治疗决策则较为复杂,需经过充分的转化治疗和胃肠道肿瘤多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)评估后方可考虑手术干预。上述临床数据充分表明,当前针对RACC的治疗策略亟待优化。

流行病学数据显示,10%~15%的结直肠癌患者呈现高微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的分子特征^[7-8]。具有dMMR/MSI-H特征的肿瘤患者通常对传统化疗的反应较差,但对免疫检查点抑制剂治疗具有显著敏感性^[9]。近年的临床研究证据表明,免疫治疗在dMMR/MSI-H型RACC中展现出显著疗效。PICC研究和NICHE-2研究分别证实,单药免疫治疗和双药免疫治疗的病理完全缓解 (pathological complete response, pCR)率可达65%~68%^[10-12]。然而,部分临床试验报道免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)的发生率高达37.2%^[13]。为

了优化治疗效果并减少治疗相关不良事件,新辅助免疫联合治疗策略逐渐成为研究热点,该方案通过免疫治疗与化疗和/或靶向治疗的协同作用,有望进一步提升抗肿瘤疗效^[14]。VLOTAGE-A研究结果显示,NCI在LACC患者中可获得60%的pCR率,且未观察到严重不良事件的发生^[15]。

尽管现有证据表明多种免疫治疗方案均可使dMMR/MSI-H型RACC临床获益,但针对免疫治疗后未达完全缓解的病例,其手术治疗策略仍面临诸多挑战,包括围手术期最佳治疗周期、给药时序优化、治疗方案选择(单药、双药或联合治疗)、疗效评估体系以及并发症管理等问题,这些均亟待深入研究。本研究旨在通过对单中心dMMR/MSI-H型RACC病例的回顾性分析,评估综合治疗模式的临床价值,并探讨当前治疗决策中的争议性问题,以期为未来临床实践提供循证医学依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

采用单中心回顾性病例系列设计,选取2019年1月至2025年3月在南方医科大学附属广东省人民医院胃肠外科接受NCI并行手术干预的dMMR/MSI-H型RACC患者。本研究获得南方医科大学附属广东省人民医院伦理审查委员会批准(批件号:KY2025-1330-01),所有患者均豁免知情同意。纳入标准:①活检或经术后病理确诊为结肠腺癌;②免疫组织化学检测任一蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)缺失或基因检测明确MSI-H状态或错配修复 (mismatch repair, MMR) 基因突变;③临床分期为cT₄N_xM₀₋₁期(美国癌症联合委员会第8版);④完成至少1个周期免疫治疗(单药或联合化疗/靶向治疗);⑤具备完整的临床资料

及随访数据。排除标准:①同时合并其他恶性肿瘤;②既往接受过免疫治疗或系统性抗肿瘤治疗。最终本研究共纳入8例患者。

数据收集涵盖以下基线特征及相关治疗信息:年龄、性别、家族史、林奇综合征筛查情况、MMR蛋白表达状态、微卫星状态、cTNM分期和转移部位、既往用药方案、irAEs(包括免疫相关性肠炎、肝炎、肺炎、肠梗阻和穿孔等)、术前肿瘤应答评估与病理评估等。所有irAEs均依据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准5.0版进行严重程度的分级:1级(轻度,即症状轻微,仅需临床或诊断性观察,未干预),2级(中度,即事件需非侵入性干预,如口服药物、短暂输液),3级(严重,即该事件需住院或延长住院时间、需侵入性干预如内镜和手术),4级(危及生命,即事件危及生命,需紧急采取干预措施)及5级(死亡,即与不良事件直接相关的死亡),这一标准确保了不良事件评判的客观性和可比性^[16]。

疗效评估:所有患者的肿瘤疗效评估均于计划手术前的最后一次住院期间完成。评估采用胸腹盆腔增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查或肠镜检查,并严格按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1判定临床缓解程度,包括完全缓解(complete response, CR,定义为所有目标病灶完全消失且无新发病灶)、部分缓解(partial response, PR,意味着所有可测量目标病灶的直径总和较基线水平减少 $\geq 30\%$)、疾病稳定(stable disease, SD,定义为病灶缩小未达到PR标准或增大未达到PD标准)和疾病进展(progressive disease, PD,意味着所有目标病灶的直径总和相对于治疗以来的最小值增加 $\geq 20\%$,且绝对值增加至少为5 mm,或出现新病灶)^[17]。临床完全缓解(clinical complete response, cCR)是指在非手术状态下,通过一系列临床检查方法,判断患者已知的肿瘤病灶似乎已完全消失,且无任何新发病灶的状态。评估为cCR需同时满足以下标准:①影像学评估符合CR;②肠镜评估下原发灶部位未见任何残余肿瘤组织,且活检病理结果为阴性(或无可见病灶可供活检)。客观缓解率(objective response rate, ORR)提供了药物能够直接导致肿瘤缩小甚至消失的客观证据,其定义为达到CR和PR的患

者总数占有可进行疗效评估的患者总数的百分比。高ORR表明该治疗方案具有强大的、可直接观测到的杀伤或抑制肿瘤的效果。

病理评估是在患者术后5 d内,由病理科医师对手术切除标本进行规范化的大体检查与显微镜下评估后得出。评估内容包括新辅助治疗后ypTNM分期、pCR(无存活肿瘤细胞)和主要病理缓解(major pathologic response, mPR,定义为肿瘤细胞残留 $\leq 10\%$,肿瘤退缩分级1~2级)状态的判定。

围手术期相关指标包括手术方式、术后严重并发症和手术标本病理信息等。其中,术后严重并发症主要指需要外科手术、介入放射学或内镜等有创操作进行干预,导致器官功能严重受损或危及生命的并发症,具体包括但不限于吻合口漏、术后大出血、腹腔内脓肿、弥漫性腹膜炎、肠梗阻需手术干预、深部手术部位感染及脓毒症等。

本研究对所有入组患者进行了定期随访。随访开始时间为每例患者接受手术的日期(首例患者手术日期为2020年1月20日,末例患者手术日期为2024年12月27日)。末次随访时间为本次数据分析的截止日期2025年6月30日。随访内容包括术后辅助治疗情况、疾病复发及生存状态确认。

1.2 治疗方法的选择

本研究中,所有患者的治疗方案均经由我院MDT团队根据患者病情共同制定。总体治疗策略为:对经病理确诊为dMMR/MSI-H型的局部晚期或转移性结肠癌患者,先行NCI,待治疗结束后进行全面疗效评估,对达到缓解或SD的患者,择期施行根治性手术切除。若治疗期间出现3级以上的irAEs,则需根据病情评估急诊手术指征。具体治疗方案的决策并非基于单一固定模式,而是由MDT团队综合以下多项因素后个体化制定:①疾病临床特征(包括原发肿瘤的局部侵犯程度、区域淋巴结转移及远处转移的负荷与部位);②患者自身因素(包括美国东部肿瘤协作组体力状况评分、器官功能水平、既往治疗史以及患者的经济状况与治疗意愿等);③循证医学证据与指南推荐(参考当时的国内外权威指南及相关高水平临床研究的结论,权衡不同方案的预期疗效、安全性及生存获益);④治疗过程中的动态调整(部分患者因发生irAEs或疗效不佳而提前终止或调整了治疗方案)。

1.3 统计学方法

本研究采用描述性统计方法对系列病例进行分析。

2 结果

本研究共纳入8例接受免疫联合治疗后手术的dMMR/MSI-H型RACC患者。所有患者在治疗前的临床T分期均为cT₄期。其中2例诊断为林奇综合征(MMR基因胚系突变),3例患者有结直肠癌家族史,5例患者存在远处转移,2例出现邻近器官侵犯。患者的术前免疫治疗方案存在以下差异:2例接受帕博利珠单抗,1例接受纳武利尤单抗,另有3例使用替雷利珠单抗,1例使用卡瑞利珠单抗,1例接受恩沃利单抗(表1)。根据

RECIST 1.1评估术前新辅助治疗后的肿瘤应答情况,结果显示有1例cCR,3例PR,3例SD,1例PD(图1)。ORR为50.0%(4/8)。观察到的irAEs包括1例(12.5%)肝炎(严重程度分级:2级)、3例(37.5%)不完全性肠梗阻(严重程度分级:3级)和1例(12.5%)回肠穿孔(严重程度分级:4级)。全部患者均接受手术切除,无严重手术相关并发症发生。病理评估结果显示,5例患者(62.5%)肿瘤出现显著退缩,其中2例(25.0%)达到pCR,3例(37.5%)达到mPR。截至末次随访,上述5例肿瘤出现显著退缩的患者均未观察到肿瘤复发(表2)。

病例1和病例2均为转移性结肠癌,临床分期为cT_{4a}N₁M₁期(图2和图3),且均有结直肠癌家

表1 8例接受免疫联合治疗后手术的dMMR/MSI-H型初始或潜在可切除晚期结肠癌患者的基本信息

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7	病例8
年龄(岁)	47	33	67	35	65	91	38	31
性别	女	男	女	男	男	女	女	男
肿瘤位置	横结肠	乙状结肠	横结肠	横结肠	升结肠	升结肠	降结肠	乙状结肠
家族史	父亲患结肠癌,母亲患卵巢癌	祖父、伯父均患结肠癌	无	父亲、叔叔均患结肠癌	无	无	无	无
综合治疗前cTNM分期	cT _{4a} N ₁ M ₁ 期	cT _{4a} N ₂ M ₁ 期	cT _{4a} N ₁ M ₁ 期	cT _{4a} N ₂ M ₀ 期	cT _{4b} N ₁ M ₀ 期	cT _{4a} N ₂ M ₁ 期	cT _{4a} N ₀ M ₁ 期	cT _{4a} N ₂ M ₀ 期
转移或直接浸润情况	腹膜	肝、腹膜	腹膜后淋巴结	无	空肠浸润	腹膜后淋巴结、肺	肝	左输尿管、左髂血管浸润
MMR蛋白表达情况	MSH2(-), MSH6(-), MLH1(+), PMS2(+)	MSH2(-), MSH6(+), MLH1(+), PMS2(+)	MSH2(+), MSH6(+), MLH1(+), PMS2(+)	MSH2(+), MSH6(+), MLH1(+), PMS2(-)	MSH2(-), MSH6(-), MLH1(+), PMS2(+)	MSH2(+), MSH6(+), MLH1(+), PMS2(-)	MSH2(+), MSH6(+), MLH1(-), PMS2(-)	MSH2(-), MSH6(-), MLH1(+), PMS2(+)
MSI-H检测情况	MSI-H							
MMR基因胚系突变	有	无	无	有	无	无	无	无
免疫治疗方案和药物产地	7个周期卡瑞利珠单抗 200 mg(中国)	5个周期帕博利珠单抗 200 mg(美国)	21个周期替雷利珠单抗 200 mg(中国)	3个周期帕博利珠单抗 200 mg(美国)	3个周期替雷利珠单抗 200 mg(中国)	6个周期纳武利尤单抗 200 mg(日本)	2个周期替雷利珠单抗 200 mg(中国)	4个周期恩沃利单抗 200 mg(中国)
其他药物治疗方案	7个周期XELOX	序贯9个周期贝伐珠单抗+ FOLFOXIRI	21个周期贝伐珠单抗+ FOLFOXIRI	3个周期贝伐珠单抗+ FOLFOXIRI	5个周期XELOX	7个周期XELOX	2个周期卡培他滨	4个周期FOLFOX

注:cTNM分期,临床TNM分期;MMR,错配修复;MSI-H,高微卫星不稳定。XELOX,奥沙利铂(130 mg/m²,静脉滴注)+卡培他滨(1000 mg/m²,口服);FOLFOX,奥沙利铂(85 mg/m²,静脉滴注)+亚叶酸钙(400 mg/m²,静脉滴注)+氟尿嘧啶(400 mg/m²静脉推注后接2400 mg/m²持续输注48 h);FOLFOXIRI,在FOLFOX基础上增加伊立替康(165 mg/m²,静脉滴注),同时调整氟尿嘧啶剂量至3200 mg/m²持续输注48 h。

族史。病例1确诊为林奇综合征,既往患有子宫内膜癌和乳腺癌,经MDT讨论后,建议行免疫治疗联合化疗。患者接受了7个周期的卡瑞利珠单抗联合XELOX方案治疗,手术前新辅助治疗疗效评估为PR(图1和图2)。病例2存在多发性肝转移,在接受5个周期的帕博利珠单抗单药治疗后

处于SD状态(图1和图3)。随后,患者接受贝伐珠单抗联合FOLFOXIRI方案治疗9个周期后,肝脏病灶显著缩小。2例患者均在接受术前治疗后进行结肠癌根治性切除术。术中探查时,病例1未见腹膜腹腔转移结节,病例2行肝脏病灶+大网膜结节活检,均未见肿瘤细胞。术后病理均达到pCR。

表2 8例接受免疫联合治疗后手术的dMMR/MSI-H型初始或潜在可切除晚期结肠癌患者的围手术期信息及预后资料

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7	病例8
免疫相关不良事件(严重程度分级)	无	无	无	不完全性肠梗阻(3级)	无	肝炎(2级), 不完全性肠梗阻(3级)	不完全性肠梗阻(3级)	回肠穿孔(4级)
术前TNM分期	cT ₃ N ₀ M ₀ 期	cT _{4a} N _x M ₁ 期	cT ₀ N ₀ M ₀ 期	cT _{4a} N ₂ M ₀ 期	cT _{4b} N ₀ M ₀ 期	cT ₃ N ₂ M ₁ 期	cT _{4a} N ₀ M ₁ 期	cT _{4a} N _x M ₀ 期
肿瘤应答评估	PR	SD	cCR	PD	SD	SD	PR	PR
手术方式	择期行腹腔镜右半结肠癌扩大根治术	择期行乙状结肠癌根治术+肝穿刺活检+大网膜结节活检	择期行腹腔镜右半结肠癌根治术	择期行右半结肠癌根治术	择期行右半结肠癌扩大根治术+小肠部分切除术	择期行腹腔镜右半结肠癌根治术	择期行腹腔镜左半结肠癌根治术	急诊行乙状结肠切除+回肠部分切除术+回肠、降结肠双造口术
术后严重并发症	无	无	无	无	无	无	无	无
术后住院时长(d)	4	4	4	10	6	7	9	10
术后病理评估结果和TNM分期	pCR, ypT ₀ N ₀ M ₀ 期	pCR, ypT ₀ N ₀ M ₀ 期	mPR, ypT ₁ N ₀ M _x 期	mPR, ypT ₃ N ₀ M ₀ 期	mPR, ypT ₃ N ₀ M ₀ 期	ypT ₃ N _{1b} M ₁ 期	ypT ₃ N ₀ M ₁ 期	ypT ₃ N ₀ M ₀ 期
肿瘤病理学特征	未见肿瘤残余	未见肿瘤残余	高分化腺癌, EMVI(-), PNI(-)	低分化腺癌, EMVI(-), PNI(-)	中分化腺癌, EMVI(-), PNI(-)	中分化腺癌, EMVI(-), PNI(-)	中分化腺癌, EMVI(-), PNI(-)	中分化腺癌, EMVI(-), PNI(-)
术前影像学分期与术后病理分期是否相符	否	否	否	否	否	是	否	否
术后辅助治疗	4个周期信迪利单抗治疗	3个周期FOLFOXIRI+信迪利单抗治疗	无	9个周期FOLFOX+贝伐珠单抗+帕博利珠单抗治疗	2个周期XELOX+替雷利珠单抗治疗	无	无	4个周期恩沃利单抗治疗
预后(截至2025年6月30日)	无瘤生存>60个月	无瘤生存>60个月	无瘤生存7个月	无瘤生存50个月	无瘤生存29个月	生存7个月	生存49个月	无瘤生存6个月

注:cCR,临床完全缓解;pCR,病理完全缓解;mPR,主要病理缓解;PR,部分缓解;PD,疾病进展;SD,疾病稳定;EMVI,脉管癌栓浸润;PNI,神经浸润;cTNM分期,临床TNM分期;ypTNM分期,新辅助治疗后TNM分期。XELOX,奥沙利铂(130 mg/m²,静脉滴注)+卡培他滨(1000 mg/m²,口服);FOLFOX,奥沙利铂(85 mg/m²,静脉滴注)+亚叶酸钙(400 mg/m²,静脉滴注)+氟尿嘧啶(400 mg/m²静脉推注后接2400 mg/m²持续输注48 h);FOLFOXIRI,在FOLFOX基础上增加伊立替康(165 mg/m²,静脉滴注),同时调整氟尿嘧啶剂量至3200 mg/m²持续输注48 h。

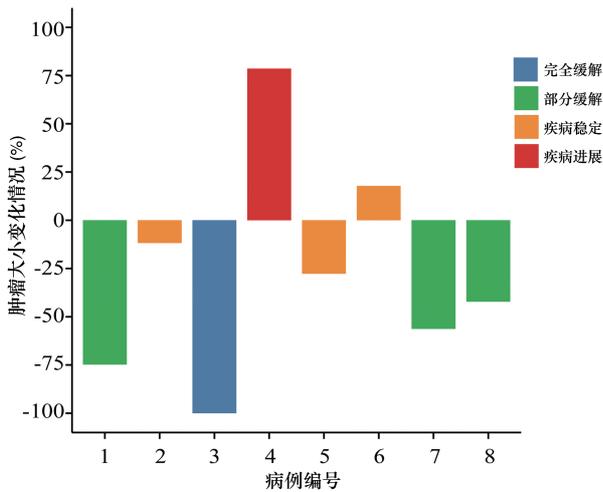


图1 新辅助治疗后肿瘤大小变化情况

注:完全缓解,所有目标病灶完全消失;部分缓解,目标病灶的直径总和低于基线 $\geq 30\%$;疾病稳定,病灶变化程度介于部分缓解与疾病进展之间;疾病进展,病灶直径之和相对于治疗开始后记录到的最小值增加至少20%。

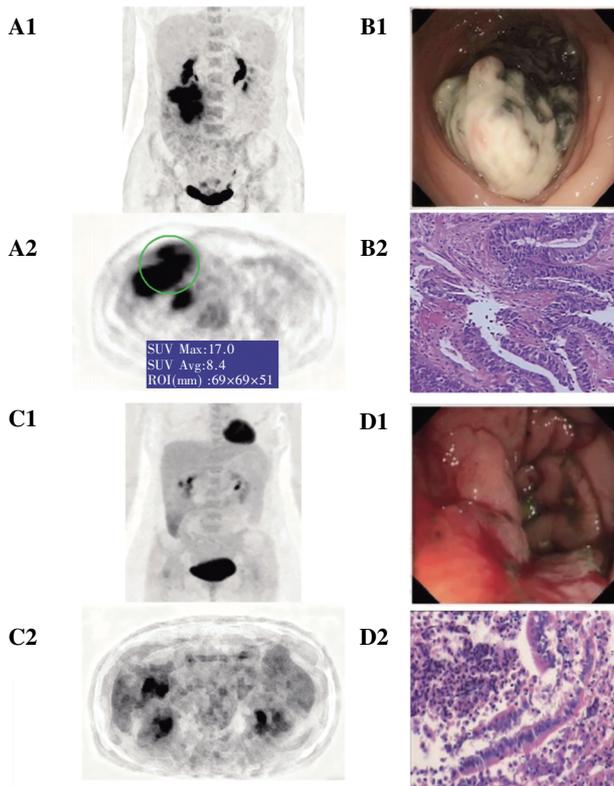


图2 病例1新辅助治疗前后的检查结果

注:A1~A2,新辅助治疗前正电子发射计算机断层显像的肿瘤冠状面(A1)和肿瘤横断面(A2);B1~B2,新辅助治疗前肠镜大体图片(B1)和病理结果(B2,苏木精-伊红染色, $\times 100$);C1~C2,新辅助治疗后、手术前正电子发射计算机断层显像的肿瘤冠状面(C1)和肿瘤横断面(C2);D1~D2,新辅助治疗后、手术前肠镜大体图片(D1)和手术切除标本病理结果(D2,苏木精-伊红染色, $\times 100$)。

截至末次随访,2例患者生存期均超过5年,且未见复发。

病例3为老年女性,MMR蛋白表达虽完整,但存在MSI-H状态,并伴有腹膜后淋巴结转移,临床分期为 $cT_{4a}N_1M_1$ 期。经MDT评估并综合考虑患者情况,予以替雷利珠单抗联合呋喹替尼治疗。在治疗过程中,影像学检查持续评估为肿瘤明显缓解,同时,患者耐受良好且继续接受免疫治疗的意愿强烈,因此最终持续接受了21个周期的免疫联合治疗方案。免疫联合治疗后复查腹部增强CT和肠镜均未见肿瘤残留,评估为 cCR 。鉴于腹膜后淋巴结解剖位置深在,周围毗邻重要血管和神经,进行根治性清扫创伤巨大、手术风险极高。经MDT团队再次评估,认为在已达到 cCR 的情况下,行创伤性极大的腹膜后淋巴结清扫术对患者的获益不明确,因此,手术决策旨在处理原发灶,最终选择了右半结肠根治性切除术,而未对腹膜后淋巴结区域进行干预。术后病理分期为 $ypT_1N_0M_x$ 期,其腹膜后淋巴结转移灶未经手术切除,根据影像学评

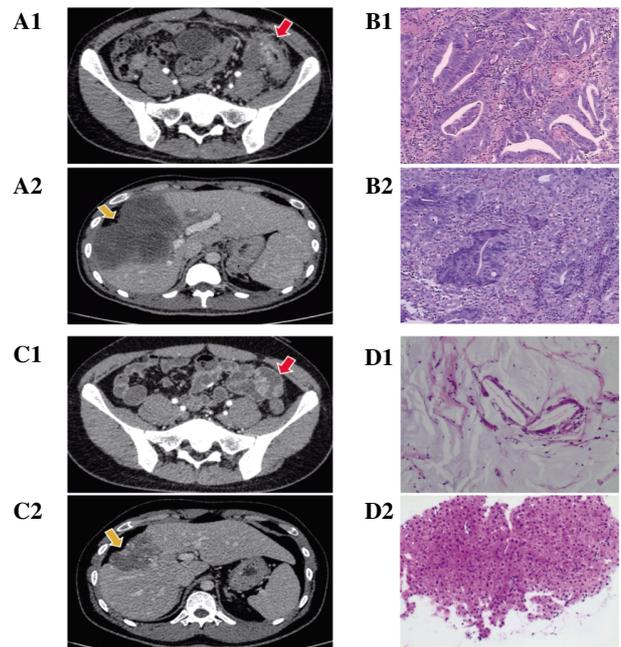


图3 病例2新辅助治疗前后的检查结果

注:A1~A2,新辅助治疗前增强计算机断层扫描的原发灶横断面(A1,红色箭头所示)和肝转移灶横断面(A2,黄色箭头所示);B1~B2,新辅助治疗前原发灶的肠镜活检病理结果(苏木精-伊红染色, $\times 100$);C1~C2,新辅助治疗后、手术前增强计算机断层扫描原发灶横断面(C1,红色箭头所示)和肝转移灶横断面(C2,黄色箭头所示);D1~D2,手术切除标本病理结果(苏木精-伊红染色, $\times 100$),D1为原发灶,D2为肝转移灶。

估为持续缓解。截至末次随访,已随访7个月,未观察到肿瘤复发。

病例4为年轻男性,确诊为林奇综合征,并有结肠癌家族史,临床分期为 $cT_{4a}N_2M_0$ 期;病例5的肿瘤突破浆膜并侵犯空肠,临床分期为 $cT_{4b}N_1M_0$ 期。经MDT评估后,病例4接受3个周期帕博利珠单抗联合贝伐珠单抗和FOLFOXIRI方案,病例5则接受3个周期替雷利珠单抗联合XELOX方案。免疫联合治疗后,病例4肿瘤增大 $>20\%$,疗效评估为PD,并出现不完全性肠梗阻;病例5疗效评估为SD。两者均择期行右半结肠切除术,术后病理结果显示,2例患者均存在肿瘤残留($ypT_3N_0M_0$ 期)。术后均接受辅助治疗,截至末次随访未见复发。

病例6为老年女性,存在腹膜后淋巴结及肺转移,临床分期为 $cT_{4a}N_2M_1$ 期;病例7和病例8均为年轻患者,影像学检查提示病例7有多发性肝转移,病例8存在左侧输尿管合并左髂血管侵犯伴周围多发淋巴结转移,临床分期分别为 $cT_{4a}N_0M_1$ 期和 $cT_{4b}N_2M_0$ 期。经MDT评估,病例6接受6个周期纳武利尤单抗联合XELOX方案,病例8接受4个周期恩沃利单抗联合FOLFOX方案。而MDT团队认为病例7初诊时存在多发性肝转移,肿瘤负荷较高,直接采用强化的三药联合化疗或标准双药方案联合免疫治疗,其毒性可能超出患者的耐受范围,且患者经济能力有限,因此,最终选择了替雷利珠单抗联合卡培他滨方案。3例患者均出现irAEs。其中,病例6在接受6个周期治疗后出现轻度肝功能异常,表现为肝酶升高和低蛋白血症。鉴于患者高龄、存在肝损伤以及影像学评估显示肿瘤无明显变化,遂停止免疫治疗并启动新辅助化疗,但随后因肠梗阻行腹腔镜下右半结肠癌根治术,术后病理分期为 $ypT_3N_{1b}M_1$ 期。病例7在2个周期治疗后出现明显腹痛、停止排气排便多日等不完全性肠梗阻症状,影像学评估提示肠管扩张明显伴液平,遂中断免疫联合治疗,择期行腹腔镜下左半结肠癌根治术,术后病理分期为 $ypT_3N_0M_1$ 期。在术前免疫联合治疗后,病例6的肺转移灶和病例7的肝转移灶均缩小,因此未予手术治疗。病例8于免疫联合治疗期间发生回肠穿孔,表现为急性弥漫性腹膜炎,遂行急诊手术,术中探查见乙状结肠原发癌侵犯并梗阻回肠,导致穿孔,病变与左髂血管及输尿管粘连严重。鉴于无法实现根治性切除,行姑息性原发灶切除+回肠部

分切除+回肠及降结肠双造口术(R2切除),术后病理分期为 $ypT_3N_0M_0$ 期。该病例术后继续接受免疫治疗4个周期,行双造口回纳时探查原瘤床并多点病理活检,病理结果提示pCR。截至末次随访3例患者仍存活。

3 讨论

近年来,基于免疫检查点抑制剂的免疫治疗在dMMR/MSI-H结直肠癌中取得令人振奋的治疗效果,而且随着新的免疫检查点抑制剂的迭代出现,已有部分局部晚期直肠癌病例取得100%的CR率^[18-19]。因此,对于dMMR/MSI-H型RACC,采用免疫联合治疗也可期待将cCR作为治疗终点。然而,由于RACC的肿瘤负荷较高以及肿瘤生物学的差异性,仍有部分患者未获CR或在治疗过程中出现外科急症而需手术治疗。本研究中的8例dMMR/MSI-H型RACC患者均接受了基于免疫检查点抑制剂的免疫联合治疗,后续再行手术治疗。虽然所有患者在综合治疗模式下均取得较好的临床疗效,但本系列病例的综合治疗实践表明,治疗时序策略、免疫治疗方案、最佳治疗周期、假性进展与真性进展的鉴别、免疫治疗相关手术并发症的围手术期管理等问题仍值得深入探讨与分析。

3.1 “一线优先”还是“二线补救”的决策

在dMMR/MSI-H晚期结肠癌的免疫治疗领域,关于“一线优先”还是“二线补救”的决策争议持续引发学界讨论。尽管美国国立综合癌症网络等国际指南推荐程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂用于晚期患者^[20],但在一线与二线应用的优先次序上仍存在显著分歧,这种争议源于肿瘤生物学异质性、治疗应答预测模型的缺失以及长期生存数据的矛盾。支持一线免疫治疗的研究者表示,按照KEYNOTE-177研究,帕博利珠单抗一线治疗较化疗可延长中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期(16.5个月比8.2个月, $HR=0.59$,95%CI 0.45~0.79),并提高3年生存率(42.3%比11.1%, $P<0.05$)^[21]。反对一线治疗的研究者则指出,该研究的对照组未纳入三药化疗(FOLFOXIRI)方案,可能低估化疗潜力;且部分患者对免疫治疗原发耐药,如CheckMate-8HW试验显示17%的患者在3个月内出现肿瘤明显进展^[22],若过早放弃化疗可能导致对化疗敏

感的患者丧失疾病控制的机会。二线治疗则适用于化疗失败后的患者。CheckMate 142 系列研究显示,二线免疫治疗的4年 ORR(65%)较一线治疗(2年 ORR 为 69%)略有下降^[23-24],但值得注意的是,二线治疗组的肿瘤负荷通常更大且包含化疗耐药人群,直接比较可能存在偏倚。该研究也提示二线使用免疫治疗可能错过早期治疗的最佳时机。为克服单药治疗的局限性,新型联合方案(如联合靶向药物、化疗药物等)进入了人们的视野,但新型联合方案的使用增加了时机选择的复杂性。本研究的 ORR 达 50.0%,但相应的严重不良事件发生率也较高。因此,有关免疫治疗的治疗时机及是否选择联合治疗方案仍需根据肿瘤治疗反应、肿瘤负荷标志物水平变化和患者生活质量数据等具体情况实时决策调整。当前证据趋势表明,随着预测模型的完善和联合方案的优化,免疫治疗作为一线选择已获得越来越多循证医学证据支持,但个体化决策仍是临床实践的核心原则。

3.2 单药、双药免疫或联合治疗方案的选择

目前针对 dMMR/MSI-H 结直肠癌的单药免疫治疗已被证实具有良好疗效,多个临床试验的 pCR 率为 40.7%~65.0%^[12-13,25];但安全性差异显著,irAEs 发生率从极低到 37.2%不等^[13]。而双药免疫治疗则显示出增效潜力,如 NICHE 系列试验在 dMMR/MSI-H 局部晚期结肠癌中达到 68%的 pCR 率,且随访 13 个月时无患者复发^[10-11,26],但 ≥ 3 级 irAEs 发生率达 10%^[26]。目前关于单药与双药的选择,尚存在争论,正在进行的 III 期试验(CheckMate-8HW)的目的在于对比单药与双药免疫治疗 dMMR/MSI-H 转移性结直肠癌的疗效与安全性,当前尚未提供结论^[22]。一些研究正在探索联合治疗方案,例如 PD-1 抑制剂联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA4) 抑制剂,或联合化疗以期进一步提高疗效。PICC 试验采用免疫治疗联合塞来昔布实现 85%的 pCR 率^[12],VOLTAGE-A 试验通过免疫-放疗联合达到 60%的 pCR 率^[15]。然而,联合治疗也可能增加治疗的不良事件。CheckMate 9X8 试验显示纳武利尤单抗联合 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗治疗在转移性结直肠癌中的 ≥ 3 级 irAEs 发生率达 59%^[27]。一般而言,高肿瘤负荷/快速进展倾向优选联合方案,低负荷/惰性生物学行为可考虑单药序贯,这也是本研究的系

列病例选择免疫联合治疗的原因。上述多项免疫联合其他治疗的研究结果表明,dMMR/MSI-H 型 RACC 采用免疫联合治疗的疗效与单药免疫治疗相似,但不良事件发生风险可能增加。目前,单药治疗仍是主要研究方向,联合治疗的最佳方案及适用人群仍有待验证。

3.3 免疫治疗的疗效差异与 pCR 预测因素

随着全程新辅助治疗、术前放化疗+免疫治疗等的逐步开展,RACC 患者的 pCR 率也在逐步升高,例如 NICHE-2 试验的 pCR 率高达 68%,且 3 年无病生存率达 100%^[10-11]。本研究的病例系列 pCR 率较低,仅为 25.0%。可能的原因是纳入分析的病例中有一半以上是发生远处转移的潜在可切除的晚期结肠癌患者(5/8),相比局部晚期结肠癌患者更难达到 CR。目前关于结肠癌 pCR 影响因素的相关研究仍较少。但参考直肠癌的相关研究,pCR 的影响因素主要包含临床病理因素(较低的 T/N 分期、较高的分化程度以及无血管/神经周围侵犯)、实验室指标(较低的基线癌胚抗原水平和治疗后癌胚抗原水平正常化)以及治疗相关因素(6~8 周的新辅助治疗至手术的时间间隔、基于奥沙利铂的方案和较高的放疗剂量)^[28-29]。在本研究中,实现 pCR 的患者其 TNM 分期较高,仅治疗中联合奥沙利铂是与 pCR 相关的有利因素。患者达到 pCR 的原因可能是免疫治疗时间的延长,7 个周期的免疫治疗明显长于 NICHE-2/3 试验的 2 个周期,这与 LYMA 研究中延长维持治疗可改善 PFS 的发现一致^[30]。尽管最佳周期数仍未确定,但这些观察结果表明,免疫治疗需要结合患者肿瘤特征、身体耐受程度来适当延长治疗周期以提高 pCR 率。

3.4 治疗周期的争议

在本研究中,免疫治疗周期数差异显著,从 2 个周期(病例 7 因并发症停药)到 21 个周期。其他临床试验方案的差异也较大,如 NICHE-2/3 采用固定 2 个周期方案^[10-11,26],而 AVANA 和 VOLTAGE-A 方案则延长至 5~6 个周期^[15,31]。由于缺乏对照研究,理想治疗周期仍未明确。此外,免疫治疗的持续时间也存在一定争议。部分患者停药后仍能维持持久获益(如 KEYNOTE-177 试验)^[21],这类治疗方案在降低费用的同时也有助于减少药物毒性。另一部分患者则需持续治疗控制疾病(如 CheckMate 142 试验)^[23],这类方案能使疗效最大化从而控制肿瘤进展,但会导致毒性累积并引起

irAEs, 且增加治疗费用。在当前免疫治疗周期和持续时间并不明确的情况下, 如何评估新辅助治疗的疗效、平衡疗效和潜在的长期不良事件以便及时手术介入, 是临床实践中迫切需要解决的问题。

3.5 疗效评估的局限性: 假性进展与真性进展的鉴别

当前免疫治疗疗效评估的准确性显著不足, 尤其是区分假性进展(12周内肿瘤负荷增加 $\geq 25\%$ 且无临床恶化)与真性进展^[32-33]。这一挑战在病例2和病例5中得到了体现, 其术前疗效评估是SD, 但术后病理结果却提示是mPR甚至是pCR。其原因可能是免疫检查点抑制剂激活了免疫细胞, 使免疫细胞大量富集在原发病灶和微小转移灶的表面或内部, 从而影响术前评估。约10%的dMMR/MSI-H转移性结直肠癌患者会出现假性进展^[33], 并因此导致过早停止治疗。由此可见, 若能早期准确地识别假性进展, 可防止免疫治疗过早停止, 从而使免疫治疗临床获益更大。然而, 病理活检仍是检验假性进展的金标准, 目前尚缺乏快速有效鉴别真性进展与假性进展的工具。因此, 亟需开发先进的成像技术、识别新的生物标志物、建立实时监测系统以及实施标准化评估标准, 以便准确区分疾病进展的真实情况, 避免不必要的治疗变更, 延长有效治疗时间, 争取更佳的治疗效果。

3.6 cCR 与观察等待策略

在本研究中, 病例3接受免疫联合治疗后肠镜、影像学均提示未见肿瘤残留, 达到cCR状态, 这引发了一个重要的思考: 是否可以通过观察等待策略代替手术治疗, 来减少手术创伤和术后并发症? 目前尚无相关的评估dMMR/MSI-H结直肠癌患者达到cCR状态及采用观察等待策略的研究与标准^[20]。为了实现观察等待这一目标, 有必要制定适合结肠癌的cCR评估标准。参照直肠癌cCR评估的多种标准, 核心通常集中在肠镜检查、病理评估以及影像学评估。此外, 部分研究表明cCR患者局部复发率为19%, 相对较高^[34]。因此, 实行观察等待的患者必须严格进行定期随访以及影像学和内镜检查, 并及时处理可能出现的复发。总体而言, 如果患者经过严格评估后确认为cCR状态, 并且同意在专业医院内进行密切随访, 则观察等待策略可以作为一种治疗方案选择。随着越来越多研究的开展, 未来观察等待策略在dMMR/MSI-H

结肠癌患者中的应用前景值得期待。需要注意的是, 尽管cCR可以作为预后的一个重要指标, 但pCR仍然是评估治疗效果的金标准。部分研究表明两者的一致性较低, 仅为30%^[35]。如同病例3, 术前提示cCR, 术后病理却未达到pCR的标准。可能的原因一方面为影像学评估的准确性有限, 另一方面是一些治疗后的病理改变(如水肿、结节性纤维化等)可能导致临床反应被低估, 而癌栓则可能导致临床反应被高估。因此, 临床实践中亟需开发准确判断cCR和预测pCR的影像学新方法及无创生物标志物检测项目。

3.7 免疫相关不良事件的管理挑战

免疫治疗虽然在癌症治疗中取得了显著的疗效, 但也可能引起一系列irAEs。irAEs种类繁多, 严重程度不一, 可能影响任何器官或组织, 需要专业的医疗团队进行识别和管理。KEYNOTE-177试验显示, 帕博利珠单抗治疗的irAEs发生率为31%(≥ 3 级为9%)^[21], 其中最为常见的是结肠炎和肝炎。而CheckMate 9X8试验中联合治疗的 ≥ 3 级不良事件发生率达59%^[27], 凸显了联合方案的不良事件风险。值得注意的是, irAEs具有延迟发作的特点, 甚至可在治疗后1年内出现^[36]。免疫治疗相关肠梗阻是临床实践中较为常见的irAEs, 本研究中的病例4、6、7均出现免疫治疗相关肠梗阻, 随后行手术治疗, 但病例4的术后病理却提示肿瘤细胞大部分消退(mPR)。因此在临床上, 面对因免疫治疗引起肠梗阻的患者时, 建议根据免疫治疗周期长短、肠梗阻严重程度等决定后续治疗方案。若患者如同病例4一样, 治疗周期较短, 不排除肠梗阻的出现是因免疫反应导致肠道水肿而非肿瘤真性进展; 如无外科手术指征可尝试先行胃肠减压+高剂量泼尼松保守治疗, 或予以放置肠道支架缓解肠梗阻, 随后暂停免疫相关治疗, 更改为继续化疗以争取肿瘤进一步降期。当然, 若是像病例7这种腹痛明显、停止排气排便多日、影像学提示有破裂风险的高危患者则应直接行手术治疗解除肠道梗阻。

本研究中的病例8在免疫联合治疗后出现回肠穿孔是由于乙状结肠癌侵犯回肠并梗阻回肠所致, 其出现弥漫性腹膜炎后接受急诊手术治疗。术中发现该病例的穿孔肠管与邻近原发肿瘤粘连成团, 左髂血管及输尿管均受侵犯, 术中穿孔修补或回肠造口均存在困难, 遂姑息切除原发灶并行回

肠及降结肠双造口(R2切除)。该病例术后继续接受4个周期免疫治疗,其后行双造口回纳时探查原瘤床并多点病理活检,病理结果为pCR。该病例的治疗过程体现了irAEs管理的复杂性,这需要医护人员根据患者病情进行综合评估并采取谨慎的处理策略,以便为患者争取最大获益。

本研究存在若干局限性。作为一项单中心回顾性分析,本研究纳入的病例数较少,这主要源于dMMR/MSI-H晚期结肠癌的发病率较低,且同时接受免疫联合治疗与手术的患者更为稀缺,因此统计效能有限,可能影响结论的普适性。患者术前的免疫联合治疗方案存在显著异质性(包括免疫药物种类、联合用药选择及治疗周期数),这虽然反映了真实世界中基于MDT的个体化决策特点,但也导致难以对不同方案的疗效与安全性进行直接比较或得出统一结论。此外,回顾性研究设计本身也存在固有的选择偏倚和信息偏倚风险。尽管存在这些局限,本研究仍为这一特殊治疗策略的可行性、安全性和初步疗效提供了有价值的真实世界数据,其结果可为未来开展更大规模的前瞻性研究提供假设与设计依据。

综上所述,本病例系列研究表明,免疫联合治疗在dMMR/MSI-H可切除晚期结肠癌中虽可取得较好的临床疗效,但其不良事件发生风险可能相对较高。后续需深入研究免疫治疗领域中亟待解决的若干关键问题,包括免疫治疗周期、序贯策略、给药方案选择,以及不良事件管理和观察等待策略的实施等,优先开发先进的成像技术和无创生物标志物,以增强实时免疫治疗疗效评估并推动个体化治疗决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 欧阳凯博,负责研究资料的收集与整理、论文撰写、表格的编辑与整理;杨梓锋,负责论文修订、文章的质量控制及审校、监督管理;蔡观福,负责文章的构思与设计、论文修订、文章的质量控制及审校、监督管理,对文章整体负责

人工智能使用声明 在本作品的准备过程中,作者使用了DeepSeek V1软件来对论文的“讨论3.7”部分进行语言润色与逻辑衔接优化。使用此工具日期为2025年7月24日,并通过提示内容“我已撰写部分讨论的初稿,请协助润色段落间的衔接,优化表达流畅性与学术严谨性”生成了相关文本。作者在获得生成文本后,对其进行了仔细的审查、调整与编辑,并最终对出版物的全部内容承担责任

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] VAN DER GEEST LGM, LAM-BOER J, KOOPMAN M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases[J]. Clin Exp Metastasis, 2015, 32(5): 457-465.
- [3] KLAVER CEL, GIETELINK L, BEMELMAN WA, et al. Locally advanced colon cancer: Evaluation of current clinical practice and treatment outcomes at the population level [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(2): 181-190.
- [4] CERVANTES A, ADAM R, ROSELLÓ S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(1): 10-32.
- [5] SAHA AK, SMITH KJE, SUE-LING H, et al. Prognostic factors for survival after curative resection of dukes' B colonic cancer[J]. Colorectal Dis, 2011, 13(12): 1390-1394.
- [6] 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.
- [7] MOREIRA L, BALAGUER F, LINDOR N, et al. Identification of lynch syndrome among patients with colorectal cancer [J]. JAMA, 2012, 308(15): 1555-1565.
- [8] JIANG W, CAI M, LI S, et al. Universal screening for lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features [J]. Int J Cancer, 2019, 144(9): 2161-2168.
- [9] POYNTER JN, SIEGMUND KD, WEISENBERGER DJ, et al. Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLHI promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutation screening [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(11): 3208-3215.
- [10] CHALABI M, VERSCHOOR YL, TAN PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer [J]. N Engl J Med, 2024, 390(21): 1949-1958.
- [11] SALLINEN V. High pathological response rate after

- neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer (NICHE-2 study)[J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(2): 419-420.
- [12] HU H, KANG L, ZHANG J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48.
- [13] 刘新志, 熊振, 肖斌毅, 等. 基于多中心真实世界数据的结直肠癌联合免疫治疗的新辅助治疗安全性及其疗效[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3): 219-227.
- [14] WANG F, JIN Y, WANG M, et al. Combined anti-PD-1, HDAC inhibitor and anti-VEGF for MSS/pMMR colorectal cancer: A randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1035-1043.
- [15] BANDO H, TSUKADA Y, INAMORI K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1136-1146.
- [16] NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0[Z]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [17] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [18] CERCEK A, FOOTE MB, ROUSSEAU B, et al. Nonoperative management of mismatch repair-deficient tumors[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(23): 2297-2308.
- [19] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2363-2376.
- [20] BENSON AB, VENOOK AP, ADAM M, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(2D): e240029.
- [21] DIAZ LA, 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.
- [22] ANDRÉ T, ELEZ E, VAN CUTSEM E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(21): 2014-2026.
- [23] LENZ HJ, VAN CUTSEM E, LUISA LIMON M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The phase II CheckMate 142 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 161-170.
- [24] ANDRÉ T, LONARDI S, WONG K, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1052-1060.
- [25] DE LA FOUCHARDIERE C, ZAAANAN A, COHEN R, et al. Immunotherapy for localized dMMR/MSI tumors: First interim analysis of the IMHOTEP trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 2591-2591.
- [26] DE GOOYER PGM, VERSCHOOR YL, VAN DEN DUNGEN LDW, et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: A phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(11): 3284-3290.
- [27] LENZ HJ, PARIKH A, SPIGEL DR, et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008409.
- [28] SHIN JK, HUH JW, LEE WY, et al. Clinical prediction model of pathological response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7145.
- [29] AL-SUKHNI E, ATTWOOD K, MATTSON DM, et al. Predictors of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1177-1186.
- [30] SARKOZY C, THIEBLEMONT C, OBERIC L, et al. Long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle-cell lymphoma included in the LYMA trial: A LYSA study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(7): 769-773.
- [31] SALVATORE L, BENSI M, CORALLO S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy

- (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 39(15_suppl): 3511.
- [32] PARSEGHIAN CM, PATNANA M, BHOSALE P, et al. Evaluating for pseudoprogression in colorectal and pancreatic tumors treated with immunotherapy [J]. *J Immunother*, 2018, 41(6): 284-291.
- [33] COLLE R, RADZIK A, COHEN R, et al. Pseudoprogression in patients treated with immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 9-16.
- [34] CHIN RI, ROY A, PEDERSEN KS, et al. Clinical complete response in patients with rectal adenocarcinoma treated with short-course radiation therapy and nonoperative management [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(3): 715-725.
- [35] 赵静, 苗政, 马佳彬, 等. 直肠癌同步放化疗临床 CR 与病理 CR 分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(6): 585-587.
- [36] DE MIGUEL M, CALVO E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326-333.

收稿日期: 2025-08-12