

• 中国抗癌协会青年科学家奖专栏—专家论坛 •



申占龙 教授, 博士研究生导师, 北京大学人民医院胃肠外科主任医师。兼任中国医师协会外科医师分会 MDT 专业委员会副秘书长、青年委员会主任委员, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会青年委员会副主任委员, 中华医学会外科学分会实验外科学组委员和美国外科学院 Fellow 等。主要从事胃肠肿瘤免疫微环境异质性的研究。作为通信作者/第一作者(含共同)在 Nature、Cell、The Proceedings of the National Academy of Sciences、The Journal of Clinical Investigation 和 EMBO Reports 等期刊发表 SCI 论文 56 篇, 总影响因子 260.514 分, 总计被引用 1 398 次, ESI 排名 Top 1% 高引论文 2 篇。主持省部级以上项目 4 项, 获授权国家专利 6 项, 受邀国际会议报告 10 余次。荣获“细胞出版社 2020 中国年度论文”、“中国抗癌协会青年科学家奖”、“敬佑生命·荣耀医者”青年创新奖、北京市科学技术奖一等奖”、“华夏医学科技奖三等奖”、“韩国胃癌国际学术周最佳报告奖”等。

结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗相关预测性标志物的研究进展*

杨长江 赵龙 林易霖 叶颖江 王杉 申占龙

摘要 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫疗法开辟了肿瘤治疗的新纪元。目前 ICIs 已经广泛应用于晚期转移性结直肠癌患者的治疗。预测性标志物是精确筛选可从 ICIs 治疗中受益的患者群体的重要工具。本文回顾并总结了目前 ICIs 治疗结直肠癌重要的预测性标志物及其研究现状, 包括错配修复缺陷及微卫星不稳定性、肿瘤突变负荷、DNA 聚合酶 ϵ /DNA 聚合酶 $\delta 1$ 以及 PD-L1 表达等。通过了解这些标志物对于结直肠癌 ICIs 治疗的响应及患者预后的预测价值, 有助于指导临床医生筛选潜在获益人群, 提高治疗效率, 实现精准化治疗。

关键词 结直肠癌 免疫检查点抑制剂 预测性标志物

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221111

Research progress of predictive markers related to immune checkpoint inhibitor therapy for colorectal cancer

Changjiang Yang, Long Zhao, Yilin Lin, Yingjiang Ye, Shan Wang, Zhanlong Shen

Correspondence to: Zhanlong Shen; E-mail: shenzhanlong@pkuph.edu.cn

Department of Gastroenterological Surgery, Laboratory of Surgical Oncology, Laboratory of General Surgery, Beijing Key Laboratory of Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment Research, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81972240, No.82272841)

Abstract The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for immunotherapy has launched a new era of tumor treatment. At present, ICIs are widely used in the treatment of patients with advanced metastatic colorectal cancer. Predictive markers are important tools for accurately screening patients that can benefit from ICIs. This paper reviews and summarizes the uses of predictive markers in the treatment of colorectal cancer with ICIs. For example, the paper includes discussions of markers for mismatch repair defects and microsatellite instability, tumor mutation burden, DNA polymerase ϵ /DNA polymerase $\delta 1$, and PD-L1 expression. Understanding the predictive value of these markers for treatment response and patient prognosis will help doctors to screen potential beneficiaries, improve treatment efficiency and provide more accurate treatment.

Keywords: colorectal cancer, immune checkpoint inhibitors (ICIs), predictive markers

结直肠癌是目前全球第三大最常见的恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的第二大原因, 已成为严重威胁中

国人民健康的重大疾病^[1]。转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 是临床治疗的重点和难点。

作者单位: 北京大学人民医院胃肠外科, 北京大学人民医院外科肿瘤研究室, 北京市结直肠癌诊疗研究重点实验室 (北京市 100044)

*本文受国家自然科学基金项目 (编号: 81972240、82272841) 资助

通信作者: 申占龙 shenzhanlong@pkuph.edu.cn

随着手术技术的进步、新药物和新理念的涌现, mCRC 患者预后逐渐得以改善, 但疗效仍不尽如人意^[2]。近年来, 免疫治疗通过重新激活宿主免疫系统对恶性细胞的杀伤能力在肿瘤治疗中取得了令人瞩目的成绩。其中, 以靶向程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death protein 1, PD-1)、程序性细胞死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4)等为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在 mCRC 的治疗中已显示出持久的益处, 并且显著改善患者预后^[3]。然而, 目前 ICIs 在 mCRC 患者的治疗中效果有限, 仅被批准用于 DNA 错配修复缺陷及高度微卫星不稳定性(deficient mismatch repair/microsatellite instability-high, dMMR/MSI-H)的 mCRC 患者^[4-5], 对于绝大多数

无 DNA 错配修复缺陷及低度微卫星不稳定性(proficient mismatch repair/microsatellite instability-low, pMMR/MSI-L)的 mCRC 患者, ICIs 并不能提供满意的临床疗效^[6]。不同患者对 ICIs 治疗的敏感性差异较大, 在极大程度上限制了 ICIs 在 mCRC 患者中的应用。迫切需要能够有效区分 ICIs 治疗敏感和耐药群体的生物标志物, 选择合适的方案, 实现精准治疗。目前, 包括错配修复缺陷及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、DNA 聚合酶 ε(DNA polymerase epsilon, POLE)或聚合酶 δ1(DNA polymerase delta 1, POLD1)突变、PD-L1 表达等多种生物标志物已被发现并用于指导结直肠癌 ICIs 治疗, 合理应用这些标志物有助于提前选择潜在获益人群, 提升治疗效率(表 1)。

表 1 结直肠癌 ICIs 治疗相关预测性标志物

标志物名称	概述
dMMR/MSI-H	结直肠癌ICIs治疗的主要预测性分子标志物
TMB	具有较高的应用价值, 需要确定合理的截断值来定义不同肿瘤突变负荷的患者
PD-L1表达	受限与PD-L1的检测, 需要更多的研究确定检测结直肠癌PD-L1表达的统一标准
DNA聚合酶ε或聚合酶δ1突变	仍需更多试验证据支持POLE / POLD1突变作为结直肠癌ICIs治疗的分子标志物
免疫细胞相关标志物	包括免疫评分、中性粒细胞-淋巴细胞比率等, 仍需进一步的临床实验探索其应用价值

1 dMMR/MSI

微卫星是真核生物基因组中高度多态的短串联重复 DNA 序列, 一般由 1~6 个核苷酸组成。在 DNA 复制过程中, 不可修复的缺失、插入和易位可能导致 MSI 增高^[7]。DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)基因能够准确识别 DNA 修复过程中的碱基错配并及时修复, 其突变会导致 DNA 复制过程中碱基修复能力的缺陷, 从而导致 MSI 的发生^[8]。dMMR/MSI-H 患者肿瘤细胞中 DNA 突变的积累可导致肿瘤新抗原的产生并增强肿瘤免疫原性, 从而诱导更多的免疫细胞浸润和更强的抗肿瘤免疫反应。相比之下, pMMR/MSI-L 患者肿瘤缺乏免疫原性和免疫细胞浸润, 难以诱导产生有效的抗肿瘤免疫反应, 因此这类患者对 ICIs 治疗反应较差^[9]。此外, dMMR/MSI-H 肿瘤中 PD-L1 等抑制性免疫检查点分子表达水平更高, 是此类患者对 ICIs 治疗响应更佳的重要原因^[10]。MMR/MSI 是重要的结直肠癌 ICIs 治疗预测性生物标志物, 10%~15% 的结直肠癌患者为 dMMR/MSI-H 型^[11]。多项研究表明, 与 pMMR/MSI-L mCRC 相比, dMMR/MSI-H mCRC 对 ICIs 治疗的反应更高。Le 等^[12]探索了 MMR 状态在指导靶向 PD-1 的 ICIs 治疗中的应用价值。研究人员根据 MMR 状态将 41 例患者分为 3 个队列: 队列 A 包括 11 例 dMMR 结直肠癌患

者, 队列 B 包括 21 例 pMMR 结直肠癌患者, 队列 C 包括 9 例患有其他肿瘤的 dMMR 患者。20 周时, 3 组患者客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 40%、0 和 71%。3 组治疗后的无进展生存率(progression-free survival, PFS)分别为 78%、11% 和 67%。2017 年 5 月, 基于 KEYNOTE 016、KEYNOTE 164 等研究的结果, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准帕博丽珠单抗用于成人和儿童晚期和转移性 dMMR/MSI-H 肿瘤的治疗。同年 8 月, FDA 批准纳武利尤单抗作为 dMMR/MSI-H mCRC 患者的二线治疗药物。2020 年 6 月, 基于 KEYNOTE 177 试验, FDA 批准帕博丽珠单抗作为 dMMR/MSI-H mCRC 患者的一线治疗药物^[13]。此外, 对于局部晚期直肠癌, Cercek 等^[14]通过一项 II 期前瞻性研究发现 dMMR 型局部晚期直肠癌对 PD-1 抑制剂单药治疗高度敏感, 在已完成 6 个月治疗的 12 例患者中, 临床完全缓解的百分比为 100%。这些数据证实 dMMR/MSI-H 作为结直肠癌 ICIs 治疗的主要预测性分子标志物的价值。

2 TMB

TMB 是指每百万碱基中检测出的体细胞基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数, 是判断 ICIs 治疗效果的另一个预测性指标^[15]。TMB 高的肿瘤新抗原负荷也较高, 使其具有更高的免疫原性并

更容易对 ICI 治疗产生反应^[16]。2014 年 Snyder 等^[17]首次报道了在黑色素瘤中 TMB 与 ICI 治疗临床获益呈正相关。Samstein 等^[18]对 1 600 多例接受 ICI 以及 5 300 多例未接受 ICI 治疗的包括 10 余种不同类型的晚期肿瘤患者进行分析,发现较高的 TMB 与更好的总体生存率相关。在大多数肿瘤中,TMB 越高的患者对 ICI 治疗的响应越好。KEYNOTE 158 研究表明,在不同肿瘤中,肿瘤组织高 TMB 与帕博利珠单抗单药治疗的高反应性相关,肿瘤组织 TMB 可作为一种有效的生物标志物来预测复发或转移性晚期实体瘤患者对帕博利珠单抗单药的疗效^[19]。Friedman 等^[20]通过泛癌研究证实 TMB 作为阿替利珠单抗(PD-L1 抑制剂)治疗的预测因子的价值,42 例 TMB 患者 ≥ 16 mut/Mb, ORR 为 38.1%,疾病控制率为 61.9%,而 48 例 TMB < 16 mut/Mb 患者的 ORR 为 2.1%,疾病控制率为 22.9%。Schrock 等^[21]评估了 TMB 对于行 ICI 治疗的 MSI-H mCRC 患者的预测价值,共有 22 例患者接受了 ICI 治疗,其中 ICI 治疗响应者的 TMB 中位数为 54 mut/Mb,而非响应者的 TMB 中位数为 29 mut/Mb。将区分高低 TMB 的最佳阈值确定为 37~41 mut/Mb,所有 13 例高 TMB 患者均对 ICI 治疗有反应,而低 TMB 组中有 66.7%(6/9)的患者出现疾病进展。在另一项评估瑞格非尼联合纳武利尤单抗治疗晚期胃癌或结直肠癌疗效的 REGONIVO 试验中,根据 TMB 最佳截断值 22.6 将所有结直肠癌患者分为高 TMB 和低 TMB,在纳入研究的 25 例结直肠癌患者中,与低 TMB 组相比,高 TMB 组的中位总生存期延长 4.6 个月(12.5 个月 vs. 7.9 个月)^[22]。此外,有研究尝试使用血液样本来检测 TMB,在 CCTG CO.26 试验(NCT02870920)中,将 CTLA-4 抑制剂曲美木单抗联合 PD-L1 抑制剂德瓦鲁单抗用于难治性 mCRC 的末线治疗,同时检测患者血浆 TMB,发现仅 TMB > 28 mut/Mb 的患者能从免疫治疗获益,与 TMB < 28 mut/Mb 的患者相比,高 TMB(≥ 28 mut/Mb)的患者具有更大的总体生存获益,提示 TMB 是筛选 ICI 治疗潜在获益人群的有效标志物^[23]。总体而言,TMB 作为结直肠癌 ICI 治疗的预测性分子标志物,具有较高的应用价值。然而,目前不同研究所使用的区分高、低 TMB 的截断值并不相同,迫切需要确定合理的截断值来定义高、低 TMB 组患者,这对于 TMB 在预测结直肠癌 ICI 治疗疗效中的应用至关重要。

3 PD-L1 表达

作为 PD-1 的主要配体,PD-L1 通过细胞间通讯传递共抑制信号,刺激效应 T 细胞转化为耗竭性 T 细胞,限制抗肿瘤免疫反应^[24]。研究发现,与 PD-L1 阴性患者相比,PD-L1 阳性肿瘤患者更能从 ICI 治疗中

获益。Topalian 等^[25]通过免疫组织化学法分析 42 例患者(包括 18 例黑色素瘤、10 例非小细胞肺癌、7 例结直肠癌、5 例肾细胞癌和 2 例前列腺癌)肿瘤组织 PD-L1 表达,25 例患者标本 PD-L1 表达呈阳性;在这 25 例患者中,9 例(36%)患者对纳武利尤单抗治疗有客观反应,而 17 例 PD-L1 阴性肿瘤患者均无客观反应,表明肿瘤细胞上的 PD-L1 表达与 ICI 治疗响应之间存在相关关系。目前,PD-L1 作为 ICI 治疗预测性分子标志物在非小细胞肺癌^[26-28]中的应用最为广泛。FDA 已批准帕博利珠单抗用于治疗未经治疗的无表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变的转移性非小细胞肺癌患者,并提出当 $> 50\%$ 的肿瘤细胞表达 PD-L1 时,帕博利珠单抗可作为一线药物。当 $> 1\%$ 的肿瘤细胞表达 PD-L1 时,帕博利珠单抗可用于二线治疗。然而,关于 PD-L1 表达与 ICI 对 mCRC 疗效之间的关系仍存在争议。在 REGONIVO 试验中,结直肠癌 PD-L1 综合阳性评分(combined positive score, CPS) < 1 的患者和 CPS ≥ 1 的患者 ORR 分别为 25% 和 43.8%;CPS ≥ 1 的患者中位无进展生存期为 6.0 个月,而 CPS < 1 患者的中位无进展生存期未达到^[22]。尽管本研究的样本量很小,但可以观察到具有高 PD-L1 CPS 评分的患者更有可能从 ICI 治疗中获益。然而,KEYNOTE-016 研究结果显示,PD-L1 的表达与帕博利珠单抗治疗后患者的无进展生存期或总生存期无显著相关性^[12]。Checkmate 142 研究评估了纳武利尤单抗治疗疗效与 PD-L1 在肿瘤细胞或免疫细胞上的表达之间的关系,结果表明,PD-L1 在肿瘤细胞上的表达与免疫治疗反应之间无显著相关性,但发现在免疫细胞上 PD-L1 表达较高的患者 ORR 得到改善^[29]。不同临床试验之间出现差异的原因,一方面可能是在通过免疫组织化学检测 PD-L1 时不同中心采用的抗体和评分系统存在一定差异,导致结果不一致。此外由于肿瘤内部存在较大的异质性,同一病灶的不同部位和不同病灶之间的 PD-L1 表达不同,不同的采样时间和采样部位可能导致不同的结果。此外,PD-L1 的表达受疾病进展以及治疗方式等因素的影响,PD-L1 的表达水平在疾病的初始阶段、疾病进展期间和治疗后均可能发生较大变化^[30]。目前仍需要更多的研究确定检测结直肠癌 PD-L1 表达的统一标准,并在此基础上进一步探索和验证 PD-L1 对 ICI 治疗疗效和患者预后的影响。

4 POLE/POLD1 突变

POLE 或 POLD1 是参与 DNA 合成和修复过程的关键酶,其校对作用对于维持 DNA 复制保真度至关重要。POLE/POLD1 突变引起的 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)系统功能障碍是导致

结直肠癌发生的重要因素^[31]。Domingo 等^[32]发现在约 1% 的结直肠癌患者中可检测到 POLE 核酸外切酶结构域突变,这些突变引起的 DNA 修复缺陷通常会导致较高的 TMB。此外,具有 POLE 突变的结直肠癌患者肿瘤免疫原性增强,常伴有高水平的淋巴细胞浸润、细胞毒性 T 细胞标志物和细胞因子以及免疫检查点分子表达,提示 POLE 突变可以作为 ICIs 治疗的预测性分子标志物。Wang 等^[33]通过对 47 721 例不同类型肿瘤患者的队列分析发现 POLE/POLD1 的突变率分别为 2.79% 和 1.37%,其中皮肤肿瘤(16.59%)、子宫内膜癌(14.85%)、黑色素瘤(14.73%)和结直肠癌(7.37%)等多种肿瘤中均可观察到高频率的 POLE/POLD1 突变,携带 POLE/POLD1 突变的患者的 TMB 显著高于野生型患者。通过分析 ICIs 治疗队列中 POLE/POLD1 突变与总生存之间的关系发现,具有 POLE 或 POLD1 突变的患者的总生存显著延长,POLE/POLD1 突变可作为识别从 ICIs 治疗中获益患者的独立因素。Gong 等^[34]报道了 1 例携带 POLE 突变的微卫星稳定型(microsatellite stable, MSS)结直肠癌患者,该患者对帕博利珠单抗治疗表现出持久的临床反应,提示 POLE 突变可以预测 MSS 结直肠癌患者对 ICIs 治疗的反应。目前,越来越多的临床研究开始关注 POLE/POLD1 突变与结直肠癌 ICIs 治疗的关系,预计后续将会有更多证据支持 POLE/POLD1 突变作为结直肠癌 ICIs 治疗的分子标志物。

5 免疫细胞相关标志物

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)是肿瘤免疫微环境的重要组成部分,在抗肿瘤免疫过程中发挥重要作用,是判断结直肠癌患者预后的重要预测因子^[35]。ICIs 抗肿瘤作用的发挥本质上依赖于 TILs 的参与,因此,TILs 浸润水平也可以作为预测 ICIs 治疗效果的潜在标志物。Loupakis 等^[36]通过对 85 例接受 ICIs 治疗的 MSI-H mCRC 患者的 TILs 分析发现,较高水平的 TILs 浸润与患者治疗反应和生存获益之间存在显著相关性,同时 TILs 浸润水平与 TMB 之间也存在明显相关性,提示 TILs 可以作为 ICIs 对 MSI-H mCRC 疗效的预测性生物标志物。近年来的研究提出使用“免疫评分”作为评估结直肠癌患者免疫浸润水平的指标,基于免疫微环境中不同细胞的类型、密度和位置等特征构建免疫评分体系用于预测结直肠癌患者预后^[37]。Mlecnik 等^[38]发现免疫评分在预测结直肠癌患者疾病复发和生存方面优于 MSI,可作为结直肠癌患者免疫治疗策略的重要参考。Yomoda 等^[39]研究发现免疫评分与结直肠癌患者的总生存期和无复发生存期相关,且与肿瘤浸润单核细胞上的 PD-L1 表达显著相关。这些证据均表明免疫评分可作为预测结直肠癌患者 ICIs 治疗的潜在标

志物,但仍需进一步的临床实验探索其应用价值。此外,近年来的研究还发现,中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)在预测肿瘤 ICIs 治疗疗效方面也显示出一定应用价值。Moschetta 等^[40]通过对 55 例不同类型、接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的肿瘤患者的回顾性分析发现,NLR 的变化与患者无进展生存期之间存在明显相关性,可作为接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期肿瘤患者的有效预测因素。NLR 已经被证实与接受 PD-1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌^[41-42]、头颈癌^[43]患者的治疗响应及患者预后相关。Fan 等^[44]分析了 NLR、单核细胞-淋巴细胞比率(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)以及单核细胞-淋巴细胞比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)等炎症标志物在预测抗 PD-1 治疗的晚期胃癌和结直肠癌患者的治疗反应及预后中的应用价值,发现 MLR<0.31、NLR<5、PLR<135 的患者疾病控制率明显高于 MLR>0.31、NLR>5、PLR>135 的患者,MLR<0.31 与较长的无进展生存期相关;MLR<0.31 与较长的 OS 相关;PLR<135 与免疫相关不良反应事件(immune-related adverse events, irAEs)发生率增加相关。这些结果表明 NLR、MLR 和 PLR 在预测晚期胃癌和结直肠癌患者的生存率或 irAE 风险方面具有一定临床实用性,但仍需要进一步前瞻性实验的探索。

6 结语与展望

ICIs 目前已成为治疗晚期 mCRC 的重要手段,然而并非所有患者都能从 ICIs 治疗中受益。通过使用预测性标志物筛选适合 ICIs 治疗的患者群体,有助于指导临床医生做出更合理的治疗决策,避免给患者带来不必要的生理和经济负担,实现精准化治疗。目前结直肠癌 MMR 及 MSI 已经成为选择 ICIs 治疗的重要依据,除此之外,TMB、POLE/POLD1 突变、PD-L1 表达以及免疫评分等均显示出对于 ICIs 治疗的预测价值,但其实际应用仍然受到肿瘤组织的可获得性、结直肠癌进展过程中的空间和时间异质性以及检测手段等的限制。未来一方面仍需通过标准化的评价及检测手段进一步优化这些标志物在结直肠癌 ICIs 治疗中的应用,另一方面需要通过前瞻性大样本的临床实验来评价其预测价值。此外,需结合单细胞测序等高通量组学技术寻找更多的潜在生物标志物,并且应尝试通过联合应用不同的标志物以充分挖掘其临床价值。随着研究的深入,ICIs 与其他治疗方法联合应用(包括化疗、放疗、抗血管生成治疗以及多种 ICIs 联合应用等)已被证明有助于改善临床疗效^[45],多药联用相关的分子标志物尚不明确,仍有待进一步探索。

综上所述,寻找高敏感性和特异性的结直肠癌 ICIs 治疗标志物,进一步提升结直肠癌 ICIs 疗效和改善患者预后依然是今后研究的重点和难点,依然任重

道远。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Weng J, Li S, Zhu Z, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):95.
- [3] Zhao W, Jin L, Chen P, et al. Colorectal cancer immunotherapy-recent progress and future directions[J]. *Cancer Lett*, 2022, 545: 215816.
- [4] Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17):4680-4684.
- [5] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13):3753-3758.
- [6] Huyghe N, Benidovskaya E, Stevens P, et al. Biomarkers of response and resistance to immunotherapy in microsatellite stable colorectal cancer: toward a new personalized medicine[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2241.
- [7] Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6):899-921.
- [8] Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):266-273.
- [9] Maby P, Tougeron D, Hamieh M, et al. Correlation between density of CD8+ T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: a rationale for personalized immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17):3446-3455.
- [10] 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 Discov*, 2015, 5(1): 43-51.
- [11] Richman S. Deficient mismatch repair: read all about it (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4):1189-1202.
- [12] 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.
- [13] Du F, Liu Y. Predictive molecular markers for the treatment with immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1):e24141.
- [14] 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.
- [15] No authors listed. Mutation burden predicts anti-PD-1 response[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(3):258.
- [16] McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. *Science*, 2016, 351(6280):1463-1469.
- [17] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2189-2199.
- [18] Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2):202-206.
- [19] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (10):1353-1365.
- [20] Friedman CF, Hainsworth JD, Kurzrock R, et al. Atezolizumab treatment of tumors with high tumor mutational burden from my pathway, a multicenter, open-label, phase IIa multiple basket study[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(3):654-669.
- [21] Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7):1096-1103.
- [22] 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.
- [23] Chen EX, 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.
- [24] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9):1069-1086.
- [25] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454.
- [26] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (28):2518-2527.
- [27] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10183):1819-1830.
- [28] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1823-1833.
- [29] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (9):182-191.
- [30] Wang X, Teng F, Kong L, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:5023-5039.
- [31] Briggs S, Tomlinson I. Germline and somatic polymerase ϵ and δ

- mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers[J]. *J Pathol*, 2013, 230(2):148-153.
- [32] 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.
- [33] Wang F, Zhao Q, Wang YN, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10):1504-1506.
- [34] 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.
- [35] Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(8):djw027.
- [36] Loupakis F, Depetris I, Biason P, et al. Prediction of benefit from checkpoint inhibitors in mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: role of tumor infiltrating lymphocytes[J]. *Onco-logist*, 2020, 25(6):481-487.
- [37] Galon J, Angell HK, Bedognetti D, et al. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures[J]. *Immunity*, 2013, 39(1):11-26.
- [38] Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. Integrative analyses of colorectal cancer show immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability[J]. *Immunity*, 2016, 44(3):698-711.
- [39] Yomoda T, Sudo T, Kawahara A, et al. The Immunoscore is a superior prognostic tool in stages II and III colorectal cancer and is significantly correlated with programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression on tumor-infiltrating mononuclear cells[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26 (2):415-424.
- [40] Moschetta M, Uccello M, Kasenda B, et al. Dynamics of neutrophils-to-lymphocyte ratio predict outcomes of PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:1506824.
- [41] Chen S, Li R, Zhang Z, et al. Prognostic value of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status receiving PD-1 inhibitors[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(3):1397-1407.
- [42] Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111:176-181.
- [43] Ueda T, Chikui N, Takumida M, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(2):181-187.
- [44] Fan X, Wang D, Zhang W, et al. Inflammatory markers predict survival in patients with advanced gastric and colorectal cancers receiving anti-PD-1 therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:638312.
- [45] 杨长江,赵龙,林易霖,等.结直肠癌免疫检查点抑制剂联合治疗策略的研究进展[J].*中华普通外科杂志*,2022,37(7):554-557.

(2022-07-29 收稿)

(编辑:郑莉 校对:武斌)

作者简介

杨长江 专业方向为结直肠癌侵袭转移机制。

E-mail: yangchangjiang1115@163.com

