

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.003

· 专家论坛 ·

MSI-H 结直肠癌患者的围手术期免疫治疗进展

徐紫姮¹, 杨梦园¹, 翁珊珊¹, 袁瑛^{1,2,3}

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科(恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江省医学分子生物学重点实验室), 浙江 杭州 310009; 2. 浙江恶性肿瘤临床医学研究中心, 浙江 杭州 310009; 3. 浙江大学癌症研究院, 浙江 杭州 310058

通信作者: 袁瑛, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

摘要: 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其中 DNA 错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)或微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的结直肠癌患者约占总数的 10%~15%。目前, 免疫检查点抑制剂(后文简称免疫治疗)已广泛应用于 MSI-H/dMMR 的转移性结直肠癌患者, 但在可切除的局部进展期患者的新辅助治疗以及在 III 期 MSI-H/dMMR 患者的辅助治疗中的应用尚处于临床研究阶段。本文概述目前免疫治疗在 MSI-H/dMMR 结直肠癌患者的新辅助治疗及辅助治疗中的相关研究进展, 并展望免疫治疗在这类患者中的未来趋势。

关键词: 局部进展期结直肠癌; 微卫星高度不稳定; DNA 错配修复缺陷; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 新辅助治疗; 辅助治疗

Progress of perioperative immunotherapy in MSI-H colorectal cancer patients

Xu Ziheng¹, Yang Mengyuan¹, Weng Shanshan¹, Yuan Ying^{1,2,3}

1. Department of Medical Oncology (Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, China National Ministry of Education, Key Laboratory of Molecular Biology in Medical Sciences, Zhejiang Province, China), the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Zhejiang Provincial Clinical Research Center for CANCER, Hangzhou 310009, China; 3. Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Corresponding to: Yuan Ying, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

Abstract: Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. DNA mismatch repair-deficient (dMMR) and microsatellite instability-high (MSI-H) accounted for about 10%–15% of the total CRC patients. At present, immune checkpoint inhibitors (immunotherapy) have been widely used in patients with MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer. However, the applications of immunotherapy in neoadjuvant therapy for resectable locally advanced patients and adjuvant therapy for stage III MSI-H/dMMR patients are still in the clinical research stage. This review summarized the current research progress of immunotherapy in neoadjuvant and adjuvant therapy for MSI-H/dMMR colorectal cancer patients and looked forward to the future trend of immunotherapy in these patients.

Key words: locally advanced colorectal cancer; microsatellite instability-high; DNA mismatch repair-deficient; immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; neoadjuvant therapy; adjuvant therapy

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 约占全球每年新发癌症病例和癌症相关死亡事件的 10%^[1]。近年来, 随着工业化和城市化进程的发展、老年患者数量的增加以及饮食结构和生活习惯的改变, 结直肠癌的发病率和死亡率显著上升。

部分患者在诊断时即处于局部进展期或晚期阶段, 使其治疗变得更为困难。

微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)是指 DNA 复制过程中由于插入和缺失突变而导致的微卫星(microsatellite, MS)序列长度和碱基组

基金项目: 浙江省重点研发计划(2021C03125)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.003>

成的变化；这种改变通常是由于 DNA 错配修复缺陷（mismatch repair-deficient, dMMR）以及 MS 出现复制错误但得不到纠正并不断累积所致^[2]。MSI 根据程度可以分为 3 类：微卫星稳定（microsatellite stability, MSS）、微卫星低度不稳定性（microsatellite instability-low, MSI-L）和微卫星高度不稳定性（microsatellite instability-high, MSI-H）。目前，已知 MSI-H 发生率较高的癌症种类包括子宫内膜癌、结肠癌和胃癌等^[3]。其中，MSI-H/dMMR 的结直肠癌患者约占总数的 10%~15%^[4]。

目前，MSI 状态是结直肠癌中广泛使用的生物标志物。MSI-H 主要可以用于识别 Lynch 综合征患者、指导 II 期结直肠癌患者辅助化疗决策以及选择 IV 期的结直肠癌患者进行免疫检查点抑制剂治疗（后文简称免疫治疗）并预测预后^[5]。其检测方法主要包括免疫组织化学（immunohistochemistry, IHC）检测错配修复（mismatch repair, MMR）蛋白表达水平、多重荧光聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）毛细管电泳检测法及二代测序（next generation sequencing, NGS）^[6]。此外，目前还有基于血浆循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）的血液 MSI（blood-MSI, b-MSI）检测^[7]，其为肿瘤组织取样困难或不足的晚期实体瘤患者的 MSI 检测提供了新选择。

与 MSS 结直肠癌患者比较，MSI-H 具有相对特殊的临床分子病理特征，如肿瘤多位于近端结肠，病理提示黏液腺癌、低分化和免疫细胞浸润较多，伴发 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS）和 p53 突变频率较低^[8-9]。治疗方面，传统的细胞毒性药物 [5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）类] 的辅助化疗对 MSI-H 的 II 期结直肠癌患者并无明显生存获益，反而可能会造成生存期缩短^[10]。而对于 III 期结直肠癌患者，无论 MSI 状态如何，目前都建议患者术后接受基于 5-FU 的两药联合的辅助治疗。预后预测方面，MSI-H 的 II 期结直肠癌患者整体预后较好，发生远处转移概率较低^[11]。

免疫治疗的飞速发展使 MSI-H/dMMR 的晚期结直肠癌患者带来了极大的生存获益。2015 年，KEYNOTE-016 试验将 MSI-H/dMMR 确定为免疫治疗疗效预测的生物标志物^[12]。之后，pembrolizumab、nivolumab、nivolumab 联合 ipilimumab 先后被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于

标准化疗进展后的 MSI-H/dMMR 的转移性结直肠癌患者。2020 年，基于 KEYNOTE-177 研究结果，FDA 进一步批准 pembrolizumab 用于 MSI-H/dMMR 的不可切除或转移性结直肠癌患者的一线治疗^[13]。中国肿瘤临床学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）指南也同步更新为：对于转移性 MSI-H/dMMR 患者，在一线姑息治疗中添加 pembrolizumab 作为 I 类推荐（1A 级证据），在姑息治疗组二线/三线治疗中推荐程序性死亡受体 1/程序性死亡-配体 1（programmed cell death 1/programmed cell death-ligand 1, PD-1/PD-L1）抑制剂作为 II 级推荐^[14-15]。目前，免疫治疗在 MSI-H/dMMR 患者中的一线治疗和二线治疗中都显示出巨大的收益，而其在辅助治疗及新辅助治疗中的相关临床试验也正在进行中，其中部分临床试验已报道了初步的数据，本文将针对目前免疫治疗在 MSI-H/dMMR 结直肠癌患者的辅助及新辅助治疗相关的研究进展进行综述。

1 MSI-H 结直肠癌患者的新辅助免疫治疗

1.1 MSI-H 直肠癌患者新辅助治疗现状

直肠癌的新辅助治疗主要针对 T3/4 和任何 N 的可切除的中低位直肠癌患者。目前，直肠癌的新辅助治疗以放疗为主，化疗为辅。对于中低位局部晚期直肠癌患者可选择术前放疗前后加强全身化疗。而对于保肛存在技术难度但保肛意愿强烈的患者，可考虑术前给予更高强度的治疗，如卡培他滨联合伊立替康的同步放化疗的 CinClare 研究方案^[16]，或 FOLFOX 同步放疗的 FOWARC 方案^[17]，或者间隔期联合化疗^[18]，包括全程新辅助治疗的方式^[19-20]。但是，对于 MSI-H/dMMR 患者，新辅助放化疗效果不佳，美国国家癌症数据库的一项回顾性研究表明，新辅助放化疗后 MSI-H/dMMR 局部晚期直肠癌患者的术后病理完全缓解率低于 pMMR 组（5.9% vs 8.9%）^[21-22]。因此，对于 MSI-H/dMMR 患者，急需寻找新的新辅助治疗手段。

1.2 新辅助免疫治疗的抗肿瘤机制

早中期肿瘤患者免疫系统相对健全且肿瘤负担相对较轻，这些患者在术前肿瘤抗原表达增加，从而可以增加抗肿瘤免疫 T 细胞的活性，进一步扩散到全身可清除微转移。而患者在经过多线治疗后，身体和免疫状态存在不同程度的功能障碍。因此，

理论上更早应用免疫疗法可以获得更好的反应^[21]。

而新辅助免疫治疗的基础就是在肿瘤早期诱导 T 细胞的扩增,通过靶向原发肿瘤中升高的内源性肿瘤抗原来减少 T 细胞功能的损害。此后,新辅助免疫治疗可以杀死肿瘤细胞,消除微转移,促进术前降期,提高 R0 切除率和病理缓解率,降低术后复发^[22]。而且,目前已有动物模型的研究显示,新辅助免疫治疗可以在外周血和器官中产生更多肿瘤相关的 CD8⁺ 效应 T 细胞,而 CD8⁺ 效应 T 细胞表达较高的小鼠的生存时间 >100 d。这一研究进一步表明,新辅助免疫治疗可以诱导免疫系统持续杀死肿瘤细胞,从而提供长期而强力的治疗反应^[23]。

1.3 MSI-H 结肠癌患者新辅助免疫治疗相关研究进展

免疫治疗在 MSI-H/dMMR 转移性结直肠癌患者中的结果极大地鼓舞了研究者探索其在新辅助治疗中的应用^[24-25]。其中具有代表性的是 NICHE 研究 (NCT03026140),该研究探索了术前在 ipilimumab 和 nivolumab 联合基础上加或不加塞来昔布治疗非转移性结肠癌患者的安全性、可行性、活性和免疫学相关性^[26]。该项研究在 2022 年美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 大会上做了最终生存数据的汇报。在研究纳入的 32 例 dMMR 结肠癌患者中,100% 的患者观察到病理反应,高达 96.8% (31/32) 的患者实现病理重大缓解 (major pathologic response, MPR),其中 22 例病理完全缓解 (pathological complete response, pCR)。随访期间, dMMR 队列中的患者均未出现疾病复发。12% 的患者中观察到 3 级免疫相关不良事件,没有 4 级免疫相关不良事件,也没有意外的手术并发症。此外,该研究分析了在结肠癌中新辅助免疫治疗反应相关的生物标志物。研究发现, dMMR 组的肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 高于 pMMR 组。dMMR 组的 CD8 T 细胞浸润 (T cell infiltration, TCI), CD68 免疫浸润, CD8 PD-1 TCI 和 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 克隆性高于 pMMR 组;进一步分析新辅助治疗后手术标本与治疗前活检标本的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 改变发现, dMMR 组的治疗后手术标本中 CD8 和 CD3 TCI 以及 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 评分均增加^[27-28]。

基于 NICHE 研究的结果,研究人员进一步开

展 NICHE-2 研究,该研究已有的结果在 2022 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 上做了报道。该研究主要目的是为了评估接受 ipilimumab 和 nivolumab 治疗并在 6 周内接受手术的非转移性 dMMR 结直肠癌患者的疗效和安全性。研究主要终点是 3 年无瘤生存期 (disease free survival, DFS) 和安全性,次要终点为 MPR 和 pCR;共纳入 112 例患者。根据影像学评估结果,88.7% 的患者为 III 期。目前,DFS 的数据尚未报道,但安全性数据已报道。其中,3% 的患者出现免疫相关的 3 或 4 级不良反应,3 例手术推迟,中位手术时间 5 周。106/107 (99.1%) 的患者中观察到病理缓解,其中 102/107 (95.3%) 为 MPR,72/107 (67.3%) 为 pCR。目前的中位随访时间为 13 个月,未有患者复发。

此外,中山大学附属第六医院团队发表了一项关于 PD-1 单克隆抗体 toripalimab 联合或不联合塞来昔布新辅助治疗 dMMR/MSI-H 局部晚期结直肠癌的单中心、平行、非对照、随机、II 期临床研究。研究共纳入 34 例 dMMR 患者,分为联合治疗组 17 例和单药组 17 例,在所有患者中均观察到病理缓解,其中,联合治疗组 16 例 (94.1%) 和单药组 17 例 (100%) 均达到 MPR,联合治疗组中 15 例 (88.2%) 达到 pCR,单药组 11 例 (64.7%) 达到 pCR。所有患者均接受手术治疗,达到 R0 切除,截止到 2021 年 8 月 10 日,中位随访时间为 14.9 个月,所有患者均生存且并未出现肿瘤复发^[29]。

之前的研究主要关注患者达到 pCR 的比例,而 2022 年 ASCO 大会上汇报的一项关于 PD-1 单克隆抗体 dostarlimab 在 dMMR/MSI-H 局部进展期直肠癌根治性治疗中的临床研究,主要终点为患者的临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 率^[30]。该研究采用的临床完全缓解标准为:肠镜下未见明显肿块、肛诊触摸不到肿块、MRI 上发现扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 无信号和 T2W1 相可见瘢痕反应,另外所有可见淋巴结短径 <0.5 cm。该研究计划纳入 30 例 II~III 期 dMMR 直肠癌患者,所有患者接受 dostarlimab (500 mg, 每 3 周 1 次) 治疗,治疗 6 个月后行疗效评价。6 个月后,患者若达到 cCR,就进入观察和等待 (Watch and Wait, W&W);若未达到,则接受同步放化疗,同步放化疗后再次评估,达到 cCR 的患者则同上进入 W&W,未达到的患者则需要接受手术治疗。该研究目前共纳入 18 例患者。

其中 14 例已完成治疗并随访 >6 个月。治疗结果显示, 这 14 例患者均达到 cCR。该研究对肿瘤样本进行生物标志物分析发现, PD-L1 蛋白在细胞角蛋白阴性的基质细胞中的表达水平高于表达角蛋白的肿瘤细胞和富集表达 CD8 和 CD20 的细胞的淋巴细胞浸润。PD-L1 蛋白和 CD8⁺ T 淋巴细胞在基线时就存在, 在 6 周的 dostarlimab 治疗后, 其表达在肿瘤和正常上皮组织和间质组织中均增加, 在 3~6 个月时短暂下降, 6 个月后在无肿瘤的直肠黏膜中恢复到较高水平。CD20⁺ B 淋巴细胞水平在 dostarlimab 治疗 6 周后开始逐渐升高, 到 6 个月达到基线水平的 6~10 倍^[30]。

新辅助免疫治疗联合放化疗的相关临床试验也在开展中。2020 年, 来自日本的一项 VOLTAGE-A 研究 (NCT02948348) 比较了 MSS 组和 MSI-H 组的局部晚期直肠癌患者接受 5 个周期 nivolumab (240 mg, 2 周 1 次) 联合放化疗(放疗联合卡培他滨)

的疗效差异^[21]。研究结果显示, 37 例 MSS 患者中 11 例达到 pCR (29.7%), 3 例达到临近 pCR (8.1%), 1 例达到 cCR 且接受 W&W 策略; 5 例 MSI-H 患者有 3 例 (60.0%) 达到 pCR。该研究显示, 新辅助免疫治疗联合放化疗对 MSI-H 患者有一定益处, 但由于研究纳入的 MSI-H 患者相对较少, 所以存在一定的局限性, 仍需进一步扩大 MSI-H 患者样本量。

纵观近年的 MSI-H/dMMR 的结直肠癌新辅助治疗临床研究, 可以看到新辅助免疫治疗在 MSI-H/dMMR 的结直肠癌患者中能取得较好的病理缓解率, 为后续的 R0 切除提供条件, 且多数患者在手术切除后达到 MPR, 大大提高了患者的生存获益并且降低了患者复发转移的风险。此外, 还有部分患者经过治疗后达到 cCR, 可以选择 W&W 策略保留器官。目前在国内外也有一部分与 MSI-H/dMMR 结直肠癌相关的新辅助治疗的临床试验正如火如荼地开展 (表 1)。但是尚缺乏长期生存数据。

表 1 目前国内外在研的 MSI-H 结直肠癌的围手术期免疫治疗相关临床试验

Table 1 Ongoing clinical trials related to perioperative immunotherapy for MSI-H colorectal cancer at home and abroad

临床试验登记 编号	临床试验名称	药物	临床试 验期别	治疗 类型	研究类型	研究 进度
NCT04556253	AK104 in locally advanced MSI-H/dMMR gas- tric carcinoma and colorectal cancer	AK104	II 期	新辅助 治疗	单臂	尚未招 募
NCT04715633	PD-1 inhibitors combined with VEGF inhib- itors for locally advanced dMMR/MSI-H col- orectal cancer	Camrelizumab 和 apatinib	II 期	新辅助 治疗	单臂	招募中
NCT04988191	Toripalimab plus bevacizumab and chemother- apy as neoadjuvant therapy in advanced MSI-H or dMMR colorectal cancer	Toripalimab、 bevacizumab 和 irinotecan	I/II 期	新辅助 治疗	单臂	招募中
NCT05371197	Envafohimab as neoadjuvant immunotherapy in resectable local advanced dMMR/MSI-H col- orectal cancer	Envafohimab	II 期	新辅助 治疗	单臂	招募中
NCT05116085	Efficacy and safety of tislelizumab (BGB-A317) as neo-adjuvant treatment in patients with col- orectal cancer	Tislelizumab	II 期	新辅助 治疗	单臂	招募中
NCT05197322	NEOadjuvant pembrolizumab in stratified med- icine-colorectal cancer (NEOPRISM-CRC)	Pembroli- zumab	II 期	新辅助 治疗	Arm1 : TMB 高 或 中 等 (MSI-H); Arm2 : TMB 低	招募中
NCT04304209	Pd1 antibody sintilimab ± chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer	Oxaliplatin、 capecitabine 和 sintilimab	II/III 期	新辅助 治疗	Arm1 : 4 个周期 sintilimab → 根治性 手术 → 4 个周期 sintilimab ± XELOX ; Arm2 : 4 个周期 sintilimab+XELOX+ 放 疗 → 根治性手术 → 4 个周期 XELOX ; Arm3 : 4 个周期 XELOX+ 放疗 → 根治 性手术 → 4 个周期 XELOX	招募中
NCT05118724	Atezolizumab with/without IMM-101 in pa- tients with MSI-H/dMMR stage III colorectal cancer ineligible for oxaliplatin (ANTONIO)	Atezolizumab	II 期	辅助治 疗	Arm1 : Atezolizumab ; Arm2 : 招募中 Atezolizumab+IMM-101	招募中

注 MSI-H : 高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high) ; dMMR : 错配修复缺陷 (mismatch repair-deficient) ; PD-1 : 程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1) ; VEGF : 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor) ; TMB : 肿瘤突变负担 (tumor mutation burden) ; XELOX : 卡培他滨 + 奥沙利铂 ; 表中数据来自 <https://clinicaltrials.gov>

2 MSI-H 结直肠癌患者的辅助免疫治疗

根据 2022 年 CSCO 指南, 对于已接受根治术后的 MSI-H/dMMR 患者, 如为低危 II 期 (T3N0M0) 则建议术后随访, 如为高危 II 期 (T4N0M0) 和 III 期患者, 则建议术后采用 XELOX (卡培他滨 + 奥沙利铂) 或 mFOLFOX (5-FU + 奥沙利铂 + 亚叶酸钙) 联合方案行辅助化疗^[14]。

既往研究表明, MSI-H 结直肠癌患者术后从常规化疗中获益有限, 那么免疫治疗能否在 MSI-H 患者的术后辅助治疗中占一席之地, 这个问题还有待进一步探索。不过, 目前已有 PD-L1 单克隆抗体开始涉足 dMMR 结直肠癌辅助治疗领域。

ATOMIC 研究 (NCT02912559) 是首个 dMMR 结直肠癌术后辅助免疫治疗的临床研究, 旨在比较单独使用 FOLFOX 方案 6 个月或者 FOLFOX 方案 6 个月联用 atezolizumab 治疗 1 年作为 III 期 dMMR 患者辅助治疗疗效的 III 期临床试验。该研究计划入组 700 例患者, 主要终点为 DFS, 次要终点为总生存期 (overall survival, OS) 及安全性。研究目前仍在进行中, 结果值得期待。

POLEM 研究 (NCT03827044) 比较了 avelumab 联合含 5-FU 的辅助化疗治疗 dMMR 或编码 DNA 聚合酶 ϵ (polymerase epsilon, POLE) 核酸外切酶突变的结肠癌^[31]。该研究是一项多中心 III 期随机临床研究, 但是遗憾的是, 目前该研究由于人员招募困难已提前终止。

另一项美国的 III 期临床试验 (NCT03803553) 对 ctDNA 阳性的 MSI-H 患者使用 nivolumab 进行辅助治疗^[32]。具体方案为第 1 天静脉输注 nivolumab (每 4 周 1 次), 持续 12 个周期。研究终点为 DFS 及 ctDNA 清除率。该研究目前仍在招募中, 期待该试验结果的发布。

一项由中山大学团队发起的关于 III 期 MSI-H/dMMR 结肠癌根治术后接受 sintilimab 单抗对比 XELOX 方案辅助治疗的前瞻性 III 期随机对照研究 (NCT05236972) 也在开展中。该研究计划纳入 323 例患者, 将患者随机分为两组, 一组接受 sintilimab (200 mg, 每 3 周 1 次), 共 8 个周期; 另一组患者接受 XELOX 方案 (每 3 周 1 次), 共 4 或 8 个周期。主要终点为 DFS, 次要终点为 OS。目前也在招募患者阶段。

3 展 望

目前, 免疫治疗在 MSI-H/dMMR 转移性结直肠癌患者中已经得到广泛的应用。近年来, 多项临床试验结果表明, 新辅助免疫治疗在 MSI-H/dMMR 患者中可有较高的 pCR 率和一定的 cCR 率, 提示对于这类特殊的结直肠癌患者, 新辅助免疫治疗存在着广阔的应用前景, 特别是对那些有器官保留或功能保留的患者。目前, 免疫治疗在 MSI-H/dMMR 结直肠癌辅助治疗中的相关临床试验也在进行中, 结果可期。未来, 免疫治疗极有可能在 MSI-H/dMMR 患者的新辅助治疗和辅助治疗领域改写指南。

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] Cohen R, Hain E, Buhard O, et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): 551-555.
- [3] Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types [J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1342-1350.
- [4] Bateman AC. DNA mismatch repair proteins: scientific update and practical guide [J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(4): 264-268.
- [5] Toh JWT, Phan K, Reza F, et al. Rate of dissemination and prognosis in early and advanced stage colorectal cancer based on microsatellite instability status: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(8): 1573-1596.
- [6] Kim N, Kim SM, Lee BJ, et al. Detection of microsatellite instability in colorectal cancer patients with a plasma-based real-time PCR analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 758830.
- [7] Cai ZH, Wang ZX, Liu CL, et al. Detection of microsatellite instability from circulating tumor DNA by targeted deep sequencing [J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(7): 860-870.
- [8] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3): 247-257.
- [9] Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal

- cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2073–2087.e3.
- [10] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3219–3226.
- [11] Lizardo DY, Kuang CY, Hao SS, et al. Immunotherapy efficacy on mismatch repair-deficient colorectal cancer: from bench to bedside[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188447.
- [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] Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 665–677.
- [14] Yuan ZJ, Weng SS, Ye CY, et al. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2022: Updates and discussions[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(2): 67–70.
- [15] Dong C, Ding Y, Weng S, et al. Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(3): 302–307.
- [16] Zhu J, Liu A, Sun X, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4231–4239.
- [17] Deng YH, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3223–3233.
- [18] Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 957–966.
- [19] Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6): e180071.
- [20] 刘爽, 姜婷, 陈功, 等. 局部进展期直肠癌治疗模式新进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(1): 10–17.
- [21] Zhang X, Wu T, Cai XY, et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 795972.
- [22] Hasan S, Renz P, Wegner RE, et al. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: a national cancer database (NCDB) analysis[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(4): 716–723.
- [23] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 367(6477): eaax0182.
- [24] Liu J, Blake SJ, Yong MCR, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1382–1399.
- [25] 米迷, 翁姗姗, 陆德珉, 等. 2021年晚期结直肠癌治疗研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 23–28.
- [26] 武爱文, 李英杰. 结直肠癌新辅助免疫治疗的应用现状以及争议和挑战[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3): 185–192.
- [27] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566–576.
- [28] Mandal R, Samstein RM, Lee KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response[J]. *Science*, 2019, 364(6439): 485–491.
- [29] Hu HB, Kang L, Zhang JW, 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.
- [30] 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.
- [31] Lau D, Kalaitzaki E, Church DN, et al. Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(1): e000638.
- [32] 公小蕾, 赵林. 免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌的临床试验梳理[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3): 205–213.

(收稿日期 : 2022-12-30)