

MMR/MSI 在结直肠癌抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点治疗中的作用

朱涤潮¹, 张涛², 张明辉¹, 徐金华¹, 朱红星¹, 吴双³, 严正⁴, 徐光如¹
(1. 上海市浦东新区人民医院, 上海 201299; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430024; 3. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032; 4. 中国医学科学院肿瘤医院深圳分院, 广东 深圳 518116)

摘要: 随着免疫检测点抑制剂类药物研究的深入, 研究发现抗 PD-1/PD-L1 抑制剂仅在部分患者中获得良好的疗效, 寻找可靠的生物标记以区别出可获益的人群是免疫治疗能否更好应用于临床的关键。抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的潜在预测标志物是从肿瘤细胞、免疫细胞以及各种细胞因子的生物学特性和彼此之间相互作用中寻找, 目前研究最多的有 PD-L2、TILs、IFN- γ 、BIM、免疫评分、体细胞基因突变的负荷和 MMR 基因缺失等。全文就 MMR 基因缺失在结直肠癌抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗疗效预测中作用作一综述。

关键词: MMR; 结直肠癌; PD-1/PD-L1; 免疫治疗

中图分类号: R735.3+4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0904-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B014

The Role of MMR/MSI in Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Therapy for Colorectal Cancer

ZHU Di-chao¹, ZHANG Tao², ZHANG Ming-hui¹, et al.

(1. Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China; 2. Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430024, China)

Abstract: With the development of clinical studies of immunosuppressive point inhibitors, it has been found that anti-PD-1/PD-L1 inhibitors were effective only in some patients. The search for reliable biomarkers to differentiate between those who can benefit was the key to whether immunotherapy can be better used clinically. The potential predictive markers of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy were tumor cells, immune cells and various cytokines, and the most common were: PD-L2, TILs, IFN- γ , BIM, immune score, somatic gene mutation load and MMR gene deletion. The role of MMR gene deletion in predicting the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in colorectal cancer was discussed in this paper.

Subject words: MMR; colorectal cancer; PD-1/PD-L1; immunotherapy

既往多项研究提示, 免疫检查点阻断结直肠癌效果一般, 无论是 Ipilimumab、Nivolumab、Pembrolizumab 的 I 期临床试验均表明抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点治疗在结直肠癌效果欠佳。2015 年 Le DT 教授在 MSI-H 结直肠癌使用抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点治疗获益之后, 众多专家学者针对 dMMR/MSI-H 是否能作为抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的预测标志物、如何让占大多数的 pMMR/MSS 患者从抗 PD-1/

PD-L1 免疫检查点治疗中获益进行了相关探索。本文就 MMR/MSI 在结直肠癌抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点治疗中意义的进展作一综述。

1 PD-1/PD-L1 结构与功能

程序性细胞死亡 1 (programmed death-1, PD-1) 最初是在凋亡 T 细胞杂交瘤中发现^[1], 是 CD28 家族的一个负性共刺激分子。PD-1 主要在活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞、单核细胞、树突状细胞广泛表达^[2,3], 特别是肿瘤浸润性淋巴细胞^[4] (tumor-

通讯作者: 徐光如, 科主任, 副主任医师, 硕士; 上海市浦东新区人民医院肿瘤血液科, 上海市浦东新区川沙新镇川环南路 490 号 (201299); E-mail: xuggr@sina.com

收稿日期: 2016-12-16; **修回日期:** 2017-04-19

infiltrating lymphocytes, TILs)。PD-1 有两个配体, PD-L1 和 PD-L2, PD-L1 (B7-H1 或 CD274) 作为 PD-1 主要配体表达于恶性肿瘤细胞、胎盘、胰岛细胞、间质干细胞、淋巴细胞、抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)、造血细胞、上皮细胞^[5]; 另一配体 PD-L2 则表达于树突状细胞、巨噬细胞^[6]。PD-L1 结构特点: ①胞外区: 存在一个 IgV 样的结构域; ②胞内区: 表达免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)和免疫受体酪氨酸依赖抑制基序(ITIM), 分别位于细胞内两个酪氨酸残基的 C 端和 N 端。有相关肺癌研究中显示 PD-L1 有较高的表达^[7]。并通过与活化的 T 细胞表面的 PD-1 结合, 激活下游分子事件, 细胞内的 ITSM 随即发生磷酸化, 进而招募 SHP2 磷酸酶类分子^[8], 从而活化 RAS 和 PI3K/AKT 信号通路, 使下游的 T 细胞的激活受抑制, 包括抑制细胞因子的产生、阻止 T 细胞增殖、诱导 T 细胞凋亡等^[9]。因此, PD-1 的主要功能是在正常生理过程中限制免疫细胞在炎症反应过程中的活性、抑制自身免疫、参与诱导和维持外周免疫耐受^[10]; 还能下调抗凋亡分子的表达、影响细胞周期^[11]。阻断 PD-1 与 PD-L1 结合可以解除肿瘤细胞对 T 淋巴细胞的抑制, 增强免疫系统对肿瘤细胞的识别杀伤作用。目前, 针对 PD-1/PD-L1 通路的抑制剂最主要 2 大类: (1) 结合 PD-1 的单克隆抗体, pembrolizumab (MK-3475) 和 nivolumab (BMS-936558); (2) 结合 PD-L1 的单克隆抗体, atezolizumab (MPDL-3280A)、durvalumab 和 avelumab^[12]。近几年, 大量基础及临床试验提示 PD-1/PD-L1 通路抑制剂对黑色素瘤、非小细胞肺癌、食管癌、肾细胞癌、膀胱癌、霍奇金淋巴瘤^[13-15]等多种晚期恶性肿瘤治疗有效。2016 年 5 月 18 日, FDA 加速批准了 Atezolizumab 注射剂 (Tecentriq, Genentech, Inc.) 用于治疗在接受含铂化疗期间或之后疾病进展的, 或接受新辅助治疗/含铂辅助化疗的 12 个月内疾病进展的, 局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。2016 年 5 月 17 日, FDA 加速批准了 Nivolumab (Opdivo, 由 Bristol-Myers Squibb 销售) 用于治疗在自体造血干细胞移植 (HSCT) 并于移植后应用了 Brentuximab Vedotin (Adcetris) 后复发或进展的经典霍奇金淋巴瘤 (cHL)。2016 年 9 月 13 日, FDA 修改了用于目前批准的用于肾细胞癌、转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌的适应证的 Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb

Co.) 的剂量方案, 目前批准的推荐剂量方案被修改为每两周静脉内 (IV) 240mg。2016 年 8 月 5 日, FDA 加速批准了 Pembrolizumab (KEYTRUDA 注射剂, Merck Sharp&Dohme Corp.) 用于治疗在含铂化疗时或之后疾病进展的复发性或转移性头颈鳞状细胞癌 (HNSCC) 患者。2016 年 10 月 24 日, FDA 批准 Pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co., Inc.) 用于治疗经 FDA 批准的试验证实肿瘤 PD-L1 表达的转移性非小细胞肺癌一线治疗。

2 MMR/MSI 在结直肠癌中表达

MMR 系统广泛存在于生物体中, 是细胞复制后的一种修复机制, 可以矫正 DNA 重组和复制过程中产生的碱基错配而保持基因组的稳定性。人类 MMR 基因除了检验和校正发生在复制期间的微卫星样重复 DNA 序列之外, 还与之重新结合, 一旦该基因发生突变, 就会导致细胞错配修复功能缺陷, 从而引起患者 DNA 出现微卫星不稳定 (microsatellites instability, MSI) 及 DNA 修复错误。MSI 可以导致癌基因的激活或抑癌基因的失活、体细胞突变频率升高, 因而容易发生肿瘤。目前, 国际上报道的结直肠癌中的 Lynch 综合征的致病基因主要有 *MLH1*、*MSH2*、*PMS2*、*MSH6* 及 *EPCAM/TACSTD1* (非 MMR 基因, 突变时可使 *MSH2* 沉默)。Lynch 综合征基因突变的 90% 是由 *MLH1* 和 *MSH2* 种系突变引发的。我国各单位检测及报道的致病基因主要为 *MLH1*、*MSH2* 和 *MSH6*^[16]。归纳目前我国报道的主要的 Lynch 综合征基因突变研究, 共 12 个研究 (除去同一单位前后多次报道的研究, 以最近的报道为准), 包含 244 个家系, 检出 MMR 种系突变 141 个, 其中 *MLH1* 种系突变 75 个 (53.2%), *MSH2* 种系突变 60 个 (42.6%), *MSH6* 种系突变 6 个 (4.2%)。金黑鹰等^[17]的一项研究, 检测了 *MLH1*、*MSH2* 和 *MSH6* 种系突变, 我国目前尚无 *PMS2* 和 *EPCAM* 基因种系突变的报道。最近的一次报道对结直肠癌进行了全面的分类, 一是 MMR 缺陷的和有 MSI 的, 二是 MMR 完整的类型, 前者包括 LS (胚系突变), 疑似 LS (体细胞的等位基因突变)、原发性 MMR 缺陷综合征 (生殖细胞等位基因突变) 和散发的 MSI (*MLH1* 的体细胞等位基因甲基化), 后者包括聚合酶校对对相关息肉病和 X 型

家族性结直肠癌。临床怀疑加上对胚系突变的分子肿瘤分析和检测有助于区分 HNPCC 在临床上的相似类型^[18]。

3 PD-1/PD-L1 在 MSI-H 结直肠癌中单用可获益

精准医疗时代,无论是化疗还是靶向治疗,都应找到能预测疗效、提示毒副反应、优化药物组合的标志物来指导临床实践。错配修复基因缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)的结直肠癌患者易产生,同时 MSI 让体细胞突变的概率增加了,体细胞突变的发生率比错配修复基因完善(mismatch repair proficiency, pMMR)者高 10~50 倍^[19]。由于突变频率增高会导致肿瘤的免疫原性增强^[20],所以 MMR 缺失的患者对免疫治疗有较高的敏感性。dMMR 患者在阻断 PD-1 通路后,能否增强微环境中 TIL 识别抗原,获得更强的抗肿瘤免疫应答效应。最新研究提示 MMR 基因的缺失也可能成为预测免疫治疗疗效的标志物^[21]。同时这一假设也确实被 Le DT^[22]等开展的一项关于 pembrolizumab 在结直肠癌中疗效的 II 期临床研究所证实,该研究评价 dMMR、pMMR 的 CRC 以及 dMMR 非 CRC 共三组人群,在阻断 PD-1 通路后,T 细胞抗肿瘤免疫应答效应和安全性。三组患者均接受每 14d Pembrolizumab 10mg/kg 的方案治疗。结果提示二代测序技术进行的全外显子测序显示 dMMR 组每个肿瘤约平均 1782 个体细胞突变,而 pMMR 组的肿瘤仅有 73 个突变,两者差异有统计学意义($P=0.0015$),较高的总体细胞突变负荷量与 PFS 具有明显相关性($P=0.02$)。dMMR 肿瘤中约 32% 的突变存在于 MHC 单体中,成为潜在的突变相关新抗原,而 pMMR 肿瘤中该比例为 29%。体细胞突变和潜在突变相关新抗原的数量多,不仅与 PFS 的延长相关,还提示有提高客观缓解率的趋势;dMMR、pMMR、dMMR 非 CRC 三者的 ORR 分别为 62%、0、60%,DCR 分别为:92%、16%、70%。事后检验(pos thoc comparison)对全部 dMMR 患者和 pMMR CRC 患者间的比较,疾病进展或死亡的风险比(hazard ratios, HR)为 0.10(95%CI:0.03~0.37, $P<0.001$),死亡 HR 为 0.22(95%CI:0.05~1.00, $P=0.05$),提示抗 PD-1 治疗使 dMMR 患者获益。该研究及其

他研究提示 MSI 类肿瘤^[23]患者对免疫治疗有更好的疗效。此外有研究^[24]提示:MMR 基因缺失往往还与患者肿瘤组织内存在高密度的浸润性淋巴细胞(TILs)存在相关性。这些研究结果均提示,MMR 基因缺失可能可以预测免疫治疗疗效,但 MMR 基因缺失在结直肠癌患者发生率仅约 10%~15%,II 期临床研究得出较明确结论,但样本量较小,现已启动扩展研究,涵盖 6 个中心,拟入组 171 例患者;期待更多的大型多中心、随机对照、设计严格的 III 期临床研究来证实 MMR 基因缺失是否能作为预测结直肠癌患者免疫治疗疗效的分子标志物。

4 Nivolumab+Ipilimumab 联合在 MSI-结直肠癌中疗效

Ipilimumab 是一种重组人单克隆抗体,可以阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)-T 细胞负性因子。Ipilimumab 与 CTLA-4 结合后,能阻断 CTLA-4 与其配体 CD80/CD86 的结合,从而在早期阶段增强 T 细胞的活化和增殖,包括肿瘤浸润 T 效应细胞的活化和增殖。抑制 CTLA-4 信号传导也可降低调节性 T 细胞的功能,这有助于 T 细胞反应的增加,包括抗肿瘤免疫反应。Nivolumab 单药或联合 Ipilimumab 用于晚期非小细胞肺癌一线治疗 CheckMate 012^[25]及既往没有治疗、不可切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤中的临床试验 CheckMate 069^[26]提示二者联合在黑色素瘤、肺癌可获益。但 Ipilimumab、Nivolumab、Pembrolizumab 的 I 期临床试验^[27-29]均表明抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点治疗在结直肠癌效果欠佳。两种激活 T 细胞抗肿瘤的免疫早期及后期效应阶段,理论上可以互补,使用联合药物是否能在 MSI-H 的 mCRC 患者中获得黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌同样的疗效? 2016 ASCO 一项摘要号为 3501 的 CheckMate-142^[30]中期试验,采用 Nivolumab±ipilimumab 治疗高度微卫星不稳定(MSI-H)的转移性结直肠癌(mCRC)患者和非-MSI-H 表型的 mCRC 患者,共有 33 例(N3)和 26 例(N3+I1)MSI-H 表型患者,以及 3 例(N1+I1)、10 例(N1+I3)和 10 例(N3+I1)的非-MSI-H 表型患者入组。82%(N3)和 92%(N3+I1)的 MSI-H 表型以及 100%的非-MSI-H 表型患者接受过 ≥2 次该方案治疗;其中 15%(N3)和

25%(N3+I1)的MSI-H表型患者是已知的BRAF V600E。17例(52%;N3)和19例(73%;N3+I1)MSI-H表型患者仍在治疗中。

结果显示,两种表型的疗效截然不同;MSI-H表型患者使用N3/N3+I1的肿瘤退缩率为56%/81%,而MSS表型患者使用N3/N3+I1的ORR为1%/0。在MSI-H表型患者中,治疗相关的不良事件(TRAES)发生在26例(79%;N3)和22例(85%;N3+I1)患者中,最常见的是腹泻和疲劳(每种27%;N3)以及腹泻(46%;N3+I1),3~4级TRAES发生在7例(N3)和8例(N3+I1)患者中,1例接受N3的患者出现5级TRAE(猝死)。非-MSI-H表型患者中位PFS为1.4个月(95%CI:1.2~1.9;汇总N+I)。综上所述,Nivolumab和Nivolumab+ipilimumab在大多数MSI-H表型mCRC患者中耐受性良好,表现出较好的有效率及生存期,期待更多大型III期临床试验结果。

5 非MSI-H的肠癌患者治疗选择

占结直肠癌绝大多数的散发性结直肠癌患者中仅有15%呈MSI-H状态,而遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)约占2%~7%,其90%为MSI-H状态。大多数的pMMR患者能否从免疫检查点抑制剂中获益呢?2016年ASCO年会一项摘要号为3502的研究,对Cobimetinib和Atezolizumab联合方案治疗结直肠癌的临床疗效及安全性进行评估。Atezolizumab是可以抑制PD-L1与其受体PD-1和B7.1结合的单克隆抗体。Atezolizumab已经证明在多种人类肿瘤类型中存在单药治疗活性而在CRC患者中无效。PD-1在T细胞激活后表达持久且其效应主要发生在肿瘤微环境。因此,Teng等^[31]将黑色素瘤微环境中PD-L1的表达以及TIL细胞的浸润作为预测抗PD-1/PD-L1治疗疗效预测的标志并指导治疗策略,把肿瘤微环境分为四型,其中III型:内在诱导型(TIL,PD-L1+),推荐联合其他治疗手段促进TIL浸润微环境,提高抗PD-1治疗反应。MEK作为MAP激酶信号传导通路的重要组成部分,参与了许多细胞过程,如增殖、分化、转录调控和发育。Ebert等研究^[32]显示单独靶向抑制MEK会导致T细胞向瘤内集聚同时使MHC I类分子上调,还可以增效抗PD-L1的药物使肿瘤持续退缩,因此,研究者开展了一

项Ib期研究^[33],观察Cobimetinib与Atezolizumab对晚期CRC患者的疗效。Cobimetinib每天一次从20mg到60mg逐渐增加(持续21d,7d停止),联合Atezolizumab 800mg IV q2w。肿瘤特异性扩张队列,包括KRAS-突变的CRC,同时对实体瘤的连续活检队列通过MTD确定揭示。分别对安全性、耐受性和根据RECIST v1.1证实的ORR进行评估。截止到2015年10月12日,23例CRC(22例KRAS突变,1例WT)患者在增量和扩张期间入组,没有观察到剂量限制的毒性,扩张发生在Atezolizumab 800mg q2w和Cobimetinib 60mg时。在CRC患者中,安全性的中位随访时间是3.78个月(1~11.7个月);最常见的治疗相关AEs包括腹泻(69.6%),乏力(52.2%),痤疮性皮炎(43.5%),皮疹(34.8%),斑丘疹(26.1%),瘙痒(26.1%)和恶心(26.1%)。治疗相关的G3~4AEs的发生率是34.8%。在≥2例患者中,仅与治疗相关的G3~4AE是腹泻(8.7%),没有G5AEs报道。所有CRC患者ORR为17%,PR 17%,SD 22%,PD 52%,NE 9%。KRAS突变组(20例)ORR为20%,PR 20%,SD 20%,PD 50%,NE 10%。共4例PR,3例为MSS或低MSS-L,1例未知,且与基线PD-L1表达无关。来自连续活检队列的结果显示增强的PD-L1表达上调,CD8 T细胞浸润,同时MHC I对治疗产生表达,这提供了联合方案的基本原理。结直肠癌中除了大约15%~20%的遗传性结直肠癌及大多数与Lynch综合征相关的遗传性结直肠癌可以观察到错配修复缺陷。Ib期研究结果显示:Cobimetinib联合Atezolizumab是一种合理且最大使用剂量耐受良好的治疗方案,未来还需要大量研究在MSS mCRC中进一步验证。

6 总结

目前,针对免疫检查点PD-1/PD-L1的免疫治疗在多种肿瘤治疗中已取得了明显的疗效,然而多项临床试验结果提示,只有约5%~20%的肿瘤患者能从中获益。因此,探寻合适的疗效预测标志物,进而精准的选择出免疫治疗潜在的获益人群成为研究的热点。针对结肠癌以后研究将重点解决以下内容:(1)进一步阐明药物疗效与dMMR、PD-L2、TILs、IFN- γ 、BIM、体细胞基因突变负荷之间关系,寻找预

测疗效的有效指标以及该指标的有效监测方法;(2)确定单药或联合用药的最佳方案及在病程中的时机;(3)由于免疫治疗和化学治疗的机制不同,需要不断完善免疫治疗的疗效评价标准。(4)肿瘤细胞遗传背景较为活跃,不同生长阶段基因突变的发生率与状态也不相同,要准确获得 MMR 状态需要多次活检,可操作性低。如能通过外周血 ctDNA 检测 MMR 突变来替代肿瘤组织的检测,将有更广阔的临床应用前景。总之,精准治疗是今后肿瘤治疗的一个方向,如何最大化利用 PD-1/PD-L1 抑制剂,抑制该信号通路将是未来肿瘤免疫治疗的研究热点。默沙东正在开展一项 III 期研究(KEYNOTE-177)用于评估 Keytruda 单药疗法对比 FOLFLOX6+贝发珠单抗/西妥西单抗用于一线治疗的局部晚期不可切除性或转移性 MMR 缺陷或微卫星高度不稳定 (MSI-H) 结直肠癌的疗效和安全性。是否能通过 dMMR 检测精准地筛选出抗 PD-1/PD-L1 通路在结直肠癌中的获益人群仍需要一系列前瞻性、大样本、设计严格的临床研究来探索。

参考文献:

- [1] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. *EMBO*, 1992, 11(11):3887-3895.
- [2] Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and pd-L2, in smokers and never smokers with kras-mutant lung cancer [J]. *J Thoracic Oncol*, 2015, 10(12):1726-1735.
- [3] Yao S, Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor[J]. *Cancer J*, 2014, 20(4):262-264.
- [4] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blocked immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10):868-876.
- [5] Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: an update [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(3):279-298.
- [6] Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, et al. Current status of immunotherapy [J]. *Japanese J Clin Oncol*, 2016, 46(3):191-203.
- [7] Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1)[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(6):803-805.
- [8] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6):1201-1217.
- [9] Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Control*, 2014, 21(1):80-89.
- [10] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26(54):677-704.
- [11] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2):207-212.
- [12] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blocked immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10):868-876.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):311-319.
- [16] Li XF, Yuan Y, Zhang SZ. Characteristics and clinical management of Chinese hereditary colorectal cancer syndromes [J]. *China Oncology*, 2015, 25(11):841-848. [李晓芬, 袁瑛, 张苏展. 中国人遗传性大肠癌综合征的特征及诊疗规范[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(11):841-848.]
- [17] Jin HY, Ding YJ, Liu XF, et al. Screening the hereditary nonpolyposis colorectal cancer by revised Bethesda guideline: a cohort study of 110 cases [J]. *National Medical Journal of China*, 2007, 87(21):1445-1447. [金黑鹰, 丁义江, 刘秀芳, 等. 修订 Bethesda 标准筛选遗传性非息肉病性结直肠癌患者的队列研究 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(21):1445-1447.]
- [18] Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 12(31):9253-9261.
- [19] Xiao Y, Freeman G J. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Discovery*,

- 2015, 5(1):16–18.
- [20] Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. Nature, 2014, 515(7528):577–581.
- [21] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blocked immunotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10):868–876.
- [22] 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.
- [23] Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer-molecular characteristics and clinical implications[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(2):506–512.
- [24] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blocked immunotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10):868–876.
- [25] Matthew Hullmann. Safety and Efficacy of First-line Nivolumab+Ipilimumab in Advanced NSCLC Check Mate 012. Abstract 3001, ASCO 2016.
- [26] Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11):1558–1568.
- [27] 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.
- [28] Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(35):8968–8977.
- [29] Chung KY, Gore I, Fong L, et al. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21):3485–3490.
- [30] Overman MJ, Kopetz S, Medemott RS. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. Abstract 3501, ASCO 2016.
- [31] Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, et al. Classifying cancers based on T cell infiltration and PD-L1 [J]. Cancer Res, 2015, 75(11):2139–2145.
- [32] Ebert PJ, Cheung J, Yang Y, et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade [J]. Immunity, 2016, 44(3):609–615.
- [33] Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). Abstract 3502, 2016 ASCO.

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自2016年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权作息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的PDF全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别DOI号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。

《肿瘤学杂志》编辑部