

微卫星高度不稳定或错配修复缺陷结直肠癌新辅助免疫治疗的探讨和展望

张 越, 韩 宇

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘 要:微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)结直肠癌对传统新辅助治疗方案的敏感性较低,免疫治疗的出现改变了 MSI-H/dMMR 结直肠癌的治疗格局。从晚期疾病的后线治疗到一线治疗,甚至在早期结直肠癌的新辅助治疗,免疫治疗均展现出优异的疗效。全文探讨了结直肠癌新辅助免疫治疗的最新研究进展、目前存在的问题以及未来的发展方向,以期在临床实践过程中为 MSI-H/dMMR 结直肠癌患者制定个体化治疗方案提供参考。

主题词:结直肠癌;微卫星高度不稳定;错配修复缺陷;新辅助疗法;免疫疗法

中图分类号:R735.3*5;R735.3*7 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)08-0661-04
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.08.B005

Exploration and Perspectives of Neoadjuvant Immunotherapy for Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer

ZHANG Yue, HAN Yu

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair-deficient (dMMR) colorectal cancer is less sensitive to traditional neoadjuvant regimens. However, the advent of immunotherapy has changed the treatment landscape for MSI-H/dMMR colorectal cancer, demonstrating excellent efficacy from post treatment to first-line treatment of advanced disease, and even for early-stage colorectal cancer. This paper discusses the latest research progress, current problems and future directions of neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR colorectal cancer patients, to provide reference for the development of individualized treatment clinically.

Subject words: colorectal cancer; microsatellite instability-high; mismatch repair-deficient; neoadjuvant treatment; immunotherapy

免疫治疗强势进入肿瘤的临床实践,在多个瘤种里都成功开启了免疫治疗时代,而在结直肠癌领域的进程却是差强人意。2015年,美国霍普金斯医院 Le 教授团队在美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上首次公布了 KEYNOTE-016 研究^[1],确定了微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)是转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)免疫治疗的分子标志物,从此开启了结直肠癌免疫治疗新纪

元。但是,这部分对免疫治疗敏感的人群仅占 mCRC 整体人群的 5%,而在早期 CRC 中,占比可提高至 10%,与晚期 CRC 不同的是,早期 CRC 中免疫微环境相对完善,新辅助免疫治疗或许能更好地诱导 T 细胞增殖,发挥更为显著的疗效^[2-3]。

1 MSI-H/dMMR 结直肠癌传统新辅助治疗的弊端

传统的治疗模式下,结肠癌新辅助治疗的疗效并不突出,单纯化疗的客观缓解率(objective re-

通信作者:韩 宇, E-mail: hanyuemail@163.com
收稿日期:2023-02-02;修回日期:2023-03-10

sponse rate ,ORR)为 40%,病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)率仅为 5%。直肠癌新辅助治疗中联合放化疗的 pCR 率也仅为 10%~15%^[3-4]。针对结肠癌新辅助化疗 FOxTROT 研究^[5]的亚组数据表明,dMMR 结肠癌患者实现中度及以上肿瘤退缩比例为 7%,错配修复完整(mismatch repair-proficient,pMMR)结肠癌患者则为 23%,dMMR 患者的肿瘤消退远低于 pMMR 肿瘤($P<0.001$)。美国国家癌症数据库的回顾性研究^[6]也提示,经过新辅助放化疗的 MSI-H 直肠癌患者,术后 pCR 率显著低于非 MSI-H 组 (5.9% vs 8.9%, $P=0.01$)。因此对于 MSI-H/dMMR 的结直肠癌患者,急需寻找新的新辅助治疗手段。

2 MSI-H/dMMR 结直肠癌新辅助免疫治疗的疗效和疗程

MSI-H/dMMR 的 mCRC 的治疗结果极大地鼓舞了免疫治疗在术前治疗中的探索,其中具有代表性的是来自荷兰的 NICHE 研究^[7],2018 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology,ESMO)会议上的初步报道引起了业内的广泛关注。NICHE-1 研究主要针对早期结肠癌患者,术前接受双免疫联合的新辅助治疗,CTLA-4 单抗伊匹木单抗(第 1 天)联合 PD-1 单抗纳武利尤单抗(第 1、15 天),随后在 6 周内进行手术,主要研究终点为安全性和可行性。该研究同时纳入了 dMMR 和 pMMR 患者,结果显示:新辅助免疫治疗不仅安全性良好,未出现手术延迟,而且起效快,疗效显著,32 例 dMMR 结肠癌患者均有病理应答,其中 31 例(97%)达到术后病理检查残留活性癌细胞 $<10\%$ 的主要病理缓解(major pathological response,mPR),22 例(69%)达到 pCR。更为意外的是,临床医生普遍认为 MSS 型结肠癌患者对单纯免疫治疗无效,但在 30 例 pMMR 患者中,也同样观察到 9 例(30%)显示出病理应答,其中 7 例(23%)达到 MPR,4 例(13%)达到 pCR。后续的转化研究分析发现,CD8⁺且 PD-1 阳性的 T 细胞浸润是 pMMR 患者免疫治疗应答的疗效预测因素^[8]。NICHE 研究成果的报道,开启了结直肠癌新辅助免疫治疗的大门。

为了克服样本量小和单中心的弊端,研究者进一步开展了更大样本量和多中心的 NICHE-2 研究^[9],

共纳入 112 例非转移性 dMMR 结肠癌患者,分期上有别于大部分为早期患者的 NICHE-1 研究,入组了 74%的高危 III 期患者,同样在术前 6 周内接受 1 剂伊匹木单抗(1 mg/kg,第 1 天)和 2 剂纳武利尤单抗(3 mg/kg,第 1、15 天)。研究的主要终点为安全性和 3 年无病生存期(disease free survival,DFS),次要终点包括 mPR 和 pCR。目前 NICHE-2 研究 DFS 数据尚未公布,2022 年 ESMO 年会上公布了该研究的安全性(主要终点)和病理缓解(次要终点)数据^[9],98%患者按时手术,达到主要研究终点。在安全性方面,4 例(4%)患者出现 3~4 级免疫相关不良事件,分别为淀粉酶升高、脂肪酶升高、肝炎、肌炎和皮疹。95%的患者达到 mPR,67%患者达到 pCR。该结果显示,扩大样本量后,依然保持了 99%的病理缓解率。

然而,NICHE 研究中最大的难点是现有的疗效评价体系无法满足免疫治疗的需求,术前的影像特征和临床特征无法与术后病理结果相一致,这也是临床医生最大的困扰,实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)人为拉低了免疫治疗的疗效。

其实,除了 NICHE 研究的术前 4 周新辅助双免疫研究,PICC 研究^[10]采用了在术前 3 个月将 PD-1 抑制剂用于 MSI-H/dMMR 局部进展期 CRC 新辅助治疗,pCR 率高达 65%,但也同样面临术后病理退缩与影像学肿瘤退缩严重不符的现象。另外一个使用帕博利珠单抗新辅助治疗 dMMR 的局限性/局部晚期实体瘤研究中,多数完成 6 个月单纯免疫治疗的患者都实现了 pCR,而术后显示病理肿瘤残留的患者多为仅完成了 3 个月内的免疫治疗历程者。

因此,延长术前免疫治疗时程,是否会使更多的患者实现 pCR 仍需进一步研究。

3 MSI-H/dMMR 直肠癌—6 个月的新辅助免疫治疗可能更为合理

2022 年 ASCO 年会上一项来自纪念斯隆凯特琳癌症中心的 PD-1 抑制剂单药用于 dMMR 局部晚期直肠癌患者根治意向治疗的研究,作为重磅研究摘要(LBA5)公布^[11],引发了全球的广泛关注,并同步发表于《新英格兰医学杂志》。研究者发现,该中心局部晚期直肠癌中 dMMR 发生率为 5%~10%,使用

二代测序(next-generation sequencing, NGS)检测,发生率为8%,高于使用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测的5%。对于这些原则上可治愈的患者,给予PD-1抑制剂Dostarlimab治疗6个月,期间进行密切随访。如果治疗6个月末没有残留肿瘤的患者,可以免于手术;如果依旧有肿瘤残留,则进行其余的全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)部分如放疗等,放疗后如果没有残留肿瘤依旧可以观察等待,而有残留则给予手术治疗。完成单纯免疫治疗的14例患者中10例(71%)为T_{3/4}N+直肠癌,中位随访6.8个月时,连续14例患者都达到了临床完全缓解(clinical complete remission, cCR),均免除了化疗、放疗和手术,既避免了放化疗的毒性,又真正实现了器官保留。当然,该研究还需要更长时间的随访来观察DFS和总生存期(overall survival, OS),但最初4例患者完成治疗已经2年,目前还未观察到肿瘤复发。

该团队在单纯免疫治疗的疗效评价方面也进行了很多思考。基于长期的合作经验,MDT团队采用多模式方法进行疗效评估,除了肛诊,还包括标准直肠MRI、可视化和数字化内镜,以及PET/CT。为什么该研究能够克服其他同类研究中影像评估疗效欠佳的现象呢?2022 ASCO-GI会议上,该研究公布了疗效评估的一些细节问题,当13例患者接受了至少2次内镜评估时,其中11例患者完成了6个月的免疫治疗,100%(11/11)的患者达到内镜评估CR,第13号患者完成治疗前达到了内镜评估CR。而其中6例(50%)是12周时内镜下确定cCR,6例(50%)是24周确认的。这13例患者都至少接受了1次影像评估,完成了6个月免疫治疗的11例患者,100%达到影像评估的CR,第13号患者完成治疗前达到了影像评估CR;其中3例(25%)是12周影像评估确认cCR,9例(75%)是24周确认的,在7例影像评估与肠镜评估结果一致的患者中,5例的确认一致的时间点都是24周^[12]。这些现象提示,利用现有的评估cCR的标准来判断MSI-H/dMMR直肠癌新辅助免疫治疗的疗效,不可操之过急,等待至6个月对于发现所有的cCR患者可能非常有必要。另外,研究者还提示,dMMR肿瘤首先开始腔内消退,在治疗3个月之内肿瘤在内镜下即使不可见,但是在MRI上却依旧存在。其中黏液性肿瘤最具有挑战性,因为

黏液会滞留,有经验的影像科医生可以根据MRI判断残留的是黏液,而不是肿瘤,会随时间逐渐消失,这种情况下就不需要手术。这种判断原则和标准还没有形成结论性的标准得以推广,还需要不断的探索。

4 问题与展望

NICHE和LBA5研究分别针对MSI-H/dMMR的结肠癌和直肠癌人群,探索了单纯免疫新辅助治疗的可能性。毫无疑问,这两个研究有望改变MSI-H/dMMR的CRC现有的治疗模式。但关于MSI-H/dMMR的CRC的新辅助免疫治疗还存在很多问题:①新辅助免疫治疗的最佳治疗方案是什么?如何通过精准的分子标记,筛选出单免治疗的优势人群,以及哪些人群需要给予双免疫联合治疗?②最佳治疗持续时间是多久?以及最佳手术时间为何时?如何更好地避免和处理免疫相关不良事件?③需要开发能够预测pCR而实现避免手术切除原发肿瘤的诊断工具。循环肿瘤DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)是指血液中由肿瘤坏死或凋亡过程中产生的包含肿瘤特异性突变的游离DNA片段。临床研究发现,ctDNA清除的患者更可能出现肿瘤完全退缩^[13-15]。ctDNA辅助疗效评估以及新的成像技术将进一步被探索,这些技术的进步会突破现有疗效评价的瓶颈,帮助临床医生更精确地做出器官保留的决策。④MSI-H/dMMR的CRC患者术后辅助治疗该如何进行?随着去手术化的进程,可能仅适用于一小部分对免疫治疗不敏感的人群。

免疫治疗在新辅助治疗领域的应用具有巨大的前景,我们需要基于更精准的分层和分期,选择最正确的患者、找到精准的靶点以及给予患者最佳的治疗,还需要进行一些更大样本量的回顾性或前瞻性研究,为新辅助免疫治疗的进一步应用提供更为坚实的循证医学支持。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer[J].

- Front Oncol, 2019, 9: 396.
- [3] Zhang X, Wu T, Cai X, et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities [J]. Front Immunol, 2022, 13: 795972.
- [4] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3300–3307.
- [5] Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(8): 1541–1552.
- [6] 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.
- [7] Verschoor YL, van den Berg J, Beets G, et al. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: final clinical analysis of the NICHE study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 3511.
- [8] Inamori K, Togashi Y, Bando H, et al. Translational research of VOLTAGE-A: efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and consolidation nivolumab in patients with both microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl): 100.
- [9] Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. LBA7 neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study [J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1389.
- [10] 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.
- [11] Cercek A, Lumish MA, Sinopoli JC, et al. Single agent PD-1 blockade as curative-intent treatment in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(17_suppl): LBA5.
- [12] Ludford K, Raghav K, Murphy MA, et al. 1758O Neoadjuvant pembrolizumab in localized/locally advanced solid tumors with mismatch repair deficiency [J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1210.
- [13] Song Y, Hu C, Xie Z, et al. Circulating tumor DNA clearance predicts prognosis across treatment regimen in a large real-world longitudinally monitored advanced non-small cell lung cancer cohort [J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(2): 269–279.
- [14] Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival [J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 229–239.
- [15] Wang Y, Yang L, Bao H, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: a prospective cohort study [J]. PLoS Med, 2021, 18(8): e1003741.

《肿瘤学杂志》关于论文中基金项目标注的要求

获得基金/课题、计划等资助的论文应在论文首页地脚以“基金项目:”作为标识,注明基金项目名称(标准的书面全称,避免使用不规范的口头缩略语),并在圆括号内注明其项目编号(基金项目批准文号)。

基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依据基金级别依次列出,其间以“;”隔开。同一基金涉及多个项目,其间以“,”隔开连排,句末不加标点。示例如下:

基金项目:国家自然科学基金(81774233, 81602088);“十一五”国家高技术研究发展计划(2006AA05Z102);浙江省教育科学规划课题(2020SCG307)

凡是标注基金项目的论文,在投稿时应同时邮寄体现基金项目标准全称及批准文号的相关通知复印件(全文),或扫描件其电子文档以附件形式上传至投审稿系统。