

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.0736

• 综述 •

微卫星稳定型结直肠癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物研究进展

王志强¹, 东帅¹, 李梦龙¹, 梁锐²**Progress of Biomarkers to Predict Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Microsatellite Stability Colorectal Cancer**WANG Zhiqiang¹, DONG Shuai¹, LI Menglong¹, LIANG Rui²

1. Department of Anorectal Surgery, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Department of Pathology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding Author: LIANG Rui, E-mail: 89113583@qq.com

Abstract: The exploration of biomarkers predicting response to immune checkpoint inhibitors in microsatellite stability colorectal cancer can enable more patients to benefit from immunotherapy. Tumor mutational burden (TMB), POLE/POLD1 mutation, CMS classifications, MGMT methylation, and other indicators own the potential and value of predicting response to immune checkpoint inhibitors in microsatellite stability colorectal cancer. In this paper, we reviewed the related research on predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors in microsatellite stability colorectal cancer, provide a reference for the best treatment strategy for microsatellite stability colorectal cancer.

Key words: Microsatellite stable; Colorectal cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Predictive biomarker

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.81660302)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 寻找微卫星稳定型结直肠癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物能够使更多的患者从免疫治疗中获益。肿瘤突变负荷(TMB)、POLE/POLD1突变、CMS分型、MGMT甲基化等多个指标具有对微卫星稳定型结直肠癌免疫检查点抑制剂疗效进行预测的潜能和价值。本文通过对微卫星稳定型结直肠癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物的相关研究进行综述, 以期寻找微卫星稳定型结直肠癌患者的最佳治疗策略提供参考。

关键词: 微卫星稳定; 结直肠癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 预测标志物

中图分类号: R735.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors, ICIs)可以解除免疫检查点的“免疫刹车”作用, 使免疫系统能够识别并杀伤肿瘤细胞。根据作用位点的不同, 常用的ICIs可分为PD-1单抗、PD-L1单抗和CTLA-4单抗三类。ICIs对存在错配修复基因缺陷(deficient mismatch repair,

dMMR)或微卫星高度不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)的结直肠癌患者治疗效果确切。也有研究发现, 部分错配修复基因无缺陷(proficient mismatch repair, pMMR)或微卫星稳定型(microsatellite stability, MSS)结直肠癌患者也能从ICIs的治疗中获益^[1-2], 如何筛选出能够从ICIs治疗获益的MSS结直肠癌患者成为当前研究的热点。

通过预测标志物的检测可以发现潜在的对ICIs治疗有效的微卫星稳定型结直肠癌患者, 扩大免疫治疗获益人群。在MSS结直肠癌患者ICIs疗效预测方面, 部分标志物已经显示出较好的潜能和价值。本文将对微卫星稳定型结直肠癌ICIs疗效预测标志物的相关研究进行全面梳理和总结, 为MSS结直肠癌患者免疫治疗提供参考。

收稿日期: 2022-07-04; 修回日期: 2022-09-03

基金项目: 国家自然科学基金(81660302)

作者单位: 1. 300211 天津, 天津医科大学第二医院肛肠外科; 2. 300211 天津, 天津医科大学第二医院病理科

通信作者: 梁锐(1978-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤研究, E-mail: 89113583@qq.com

作者简介: 王志强(1978-), 男, 博士, 副教授, 主要从事消化道肿瘤研究

1 基因水平预测标志物

1.1 肿瘤突变负荷

肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)是指基因组每百万个碱基发生的体细胞基因突变个数。

KEYNOTE158研究采用帕博利珠单抗治疗非结直肠癌患者, 结果发现高TMB患者客观缓解率显著高于低TMB患者(29% vs. 6%)^[3]。因此, 美国FDA批准了帕博利珠单抗用于肿瘤组织存在高TMB(≥ 10 mut/Mb)的难治性进展期实体瘤的治疗。MSS结直肠癌是实体瘤的一种, 其肿瘤组织中的TMB同样能够对帕博利珠单抗的疗效进行预测。

在结直肠癌中, 高TMB结直肠癌患者中仅有16%的患者为MSI-H型, 其余84%的结直肠癌患者为MSS型, 这些高TMB MSS结直肠癌患者可以从ICIs治疗中获益^[4-5]。Fabrizio等^[6]研究发现TMB对ICIs治疗结直肠癌疗效预测方面优于MSI状态检测, 以上这些研究均表明TMB是预测ICIs治疗MSS结直肠癌患者的疗效标志物。目前, 研究者对TMB临界值的设定并未达成共识, 常用的临界值有10、16、20 mut/Mb。

1.2 POLE/POLD1基因突变

DNA聚合酶 ϵ (DNA polymerase epsilon, POLE) 和 δ (DNA polymerase delta 1, POLD1) 基因编码DNA聚合酶的核酸外切酶结构域, 参与DNA的复制和校对, 当POLE/POLD1基因发生突变时, DNA复制受到直接影响。皮肤癌、子宫内膜癌、结直肠癌等多种肿瘤均可发生该基因突变, 在结直肠癌中约有1%的患者存在POLE/POLD1突变, 且多见于年轻的右半结肠癌患者, POLE/POLD1突变与MSI突变相互排斥, 因此主要存在于MSS结直肠癌患者中^[7]。POLE/POLD1突变的肿瘤组织中存在大量细胞毒性T细胞(CD8+)和记忆T细胞(CD45RO+), 并且存在较高水平的突变新抗原^[8]。

相关研究表明, 在非小细胞肺癌、子宫内膜癌和其他实体瘤治疗中POLE/POLD1突变能够对ICIs疗效进行预测^[9-11]。在MSS mCRC治疗中, POLE/POLD1突变对ICIs疗效的预测价值也已经得到证实, 多个研究结果显示使用帕博利珠单抗治疗存在POLE/POLD1突变的MSS转移性结直肠癌效果显著^[12-13], 表明POLE/POLD1突变是预测ICIs治疗MSS结直肠癌患者的疗效标志物。

1.3 结直肠癌分子亚型

根据基因表达特点国际结直肠癌分型联盟将结直肠癌分为4种共识分子亚型(consensus molecular subtypes, CMS): CMS1型: 免疫型, 以高TMB和突变新抗原、高度免疫细胞浸润以及

BRAF V600E突变为特征, MSI状态多数为dMMR/MSI-H。CMS2型: 经典型, 其特征是WNT和MYC通路激活, 该亚型中MSI-H的患者比例很低, 不超过2%。CMS3型: 代谢型, 其特征是癌细胞代谢失调和KRAS突变。CMS4型: 间质型, 其特征是基质浸润、转化生长因子 β 激活和血管生成^[14]。CMS1和CMS4型肿瘤组织中均存在高度的免疫细胞浸润, 有可能从免疫疗法中获益, 是潜在的免疫治疗疗效预测标志物。但是CMS1和CMS4型免疫微环境是截然不同的, CMS1表现为免疫活化状态, CMS4表现为免疫抑制状态。

CMS1型肿瘤组织中存在CD8+T细胞和CD68+巨噬细胞浸润, 而且与肿瘤发生免疫逃避相关的免疫检查点分子CTLA-4、PD-1和PD-L1表达升高^[15]。有研究采用恩考芬尼(BRAF抑制剂)、西妥昔单抗(EGFR抑制剂)联合纳武单抗治疗MSS型BRAF-V600E突变的转移性结直肠癌, 入组患者分子亚型均为CMS1型, BRAF抑制剂与EGFR抑制剂联合诱导出短暂的MSI-H表型, 从而提高了PD-1抗体的反应率^[16], 表明CMS1型MSS结直肠癌患者采用ICIs与靶向药物联合治疗效果较好。

CMS4型的免疫浸润模式与CMS1型不同, 主要是存在抑制性的髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞(T regulatory lymphocytes, Tregs)、单核细胞源性细胞和Th17细胞浸润。在肿瘤组织中免疫抑制因子TGF- β 和CXCL12与趋化因子白细胞介素17和23表达上调^[17]。当前有多个研究结果显示, CMS4型转移性结直肠癌患者采用ICIs治疗效果并不理想^[18-19]。

1.4 甲基化

O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)是烷化剂诱导的DNA损伤修复机制中的关键蛋白, MGMT甲基化的胶质瘤患者采用替莫唑胺治疗疗效较好^[20]。约有40%的结直肠癌患者存在MGMT甲基化, 但是单独采用替莫唑胺治疗MGMT甲基化的结直肠癌患者效果不佳^[21]。

MAYA研究采用替莫唑胺序贯ICIs治疗MGMT甲基化的MSS转移性结直肠癌, 结果显示在接受替莫唑胺治疗2个疗程后疾病稳定、获得后续纳武单抗联合伊匹单抗治疗的33位患者中, 客观缓解率为45%, 中位OS和PFS分别为18.4和7个月^[22]。提示使用替莫唑胺能够诱导并获得超突变表型, 具有将冷肿瘤转变为热肿瘤的疗效。同时也说明ICIs对MGMT甲基化的MSS mCRC具有较好的疗效, MGMT甲基化

具有作为MSS结直肠癌ICIs疗效预测标志物的潜能。

2 蛋白水平预测标志物

2.1 PD-1和PD-L1的表达

程序性死亡受体1 (PD-1) 是一种跨膜蛋白, 表达于活化的T细胞、B细胞和自然杀伤细胞表面。程序性死亡配体1 (PD-L1) 是PD-1的配体, 通常在肿瘤细胞表面表达^[23], 此外肿瘤免疫微环境中的淋巴细胞、巨噬细胞和间质细胞等也会表达PD-L1。PD-1与PD-L1结合能抑制效应T细胞的增殖和功能, 促进效应T细胞向调节性T细胞转化, 抑制肿瘤细胞的凋亡, 从而逃避免疫系统的监视和攻击^[24]。

PD-L1表达水平通常采用综合阳性评分 (combined positive score, CPS)、肿瘤细胞阳性比例评分 (tumor cell proportion score, TPS) 或免疫细胞阳性比例评分 (immune cell proportion score, IPS) 来评价, 在胃癌、非小细胞肺癌以及食管癌中采用上述评分系统能够对ICIs疗效进行预测^[25]。但在结直肠癌中, PD-L1的表达水平与dMMR/MSI-H并不存在相关性, 采用PD-L1单项指标不能预测ICIs的疗效^[26]。

Llosa等^[27]发现MSS mCRC患者的肿瘤组织高表达PD-L1同时肿瘤中存在PD-1高表达的T细胞 (CD8+) 浸润时, 肿瘤免疫微环境与dMMR/MSI-H患者类似, 患者能够从帕博利珠单抗治疗中获益。提示联合检测肿瘤组织PD-L1表达水平和PD-1高表达T细胞能够预测ICIs治疗MSS结直肠癌患者的疗效。

2.2 突变新抗原

突变新抗原 (mutation-associated neoantigens, MANA) 存在于癌细胞表面, 能够被树突状细胞递呈给免疫效应细胞, 引起肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 细胞的浸润^[28], 因此, T细胞对MANA的识别与ICIs的疗效相关。

存在高水平MANA的肺癌和黑色素瘤患者采用ICIs治疗的效果较好^[9, 29-30]。Luksza等^[31]为了更好的预测ICIs的疗效建立了突变新抗原模型, 通过该模型可以预测ICIs治疗肺癌和黑色素瘤患者的疗效。在当前的结直肠癌临床研究中通常同时检测MANA、TMB和TILs水平以评价ICIs疗效, MANA具有作为ICIs治疗MSS结直肠癌疗效预测标志物的潜能。

2.3 T细胞受体库

T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 由4条多肽链组成, 包括 α 、 β 、 γ 和 δ , 编码4条多肽链的TCR基因发生重排使TCR具有多样性和特异性。因

此, 研究者根据TCR基因的特异性建立了T细胞受体库。研究表明肿瘤微环境中T细胞受体库呈现多样化时免疫治疗疗效更好^[32]。此外, 还有研究发现在治疗前可以采用液体活检方法检测T细胞受体库对ICIs的疗效进行预测^[33]。

Chen等^[34]对TCR多样性在转移性结直肠癌患者疗效预测方面的价值进行了评估, 发现TCR多样性水平高或化疗后TCR多样性快速下降的患者治疗效果更好。另一项采用肿瘤疫苗联合奥沙利铂治疗进展期结直肠癌的研究结果显示, TCR多样性评分高的患者具有较好的疗效^[35]。这些研究提示T细胞受体库可能是结直肠癌ICIs治疗疗效潜在的预测标志物, 确切结论尚需进一步研究证实。

3 肿瘤微环境预测标志物

肿瘤微环境 (TME) 是指肿瘤癌巢和间质中存在的免疫细胞、间质细胞、细胞外基质及活性介质。TME在肿瘤的发生发展过程中起着重要作用, 目前发现多种免疫治疗标志物与肿瘤微环境有关。

3.1 肿瘤浸润性淋巴细胞和免疫评分

在肿瘤实质和间质中通常存在多种淋巴细胞的浸润, 这些淋巴细胞统称为TILs, TILs包括T细胞、B细胞、NK细胞、树突状细胞、巨噬细胞等多个亚群, 是肿瘤免疫微环境的重要组成部分。

在结直肠癌组织中出现细胞毒性T细胞和Th1细胞的浸润以及IFN- γ 表达上调时提示ICIs的疗效较好, 表明TILs能够对免疫治疗的疗效进行预测^[36]。有研究表明, 在抗PD-1抗体治疗有效的乳腺癌和膀胱癌组织中CD8和PD-L1的表达水平显著升高^[37-39]。当前, PD-L1阳性细胞和CD8+T细胞共同浸润已经用于ICIs治疗结直肠癌等肿瘤疗效的预测^[40-41]。以上这些研究表明, TILs具有作为ICIs治疗MSS结直肠癌疗效预测标志物的潜能。

为了更精确对ICIs的疗效进行预测, 研究者提出了根据TILs的分布进行免疫评分的方法, 该方法对位于肿瘤核心区域及交界区域中的CD8+T细胞、CD3+T细胞和CD45RO+记忆性T细胞的数量进行分级。将两个区域内淋巴细胞群的密度从低到高评为1~4分^[42]。目前, 有多个研究采用免疫评分系统对ICIs疗效进行预测^[43-45]。免疫评分能否作为ICIs治疗MSS结直肠癌疗效预测标志物尚需更多的证据加以证实。

3.2 肠道和肿瘤菌群

在宿主免疫系统的维持和发展过程中肠道菌群起着重要作用, ICIs治疗肿瘤的疗效与肠道菌群有

关^[46-47]。一项研究表明,胃肠肿瘤患者肠道的普氏杆菌与拟杆菌属的比例与ICIs疗效相关,患者能从免疫治疗中获益很可能与细菌代谢产物有关^[48-49]。另一项研究显示,从人肠道微生物群中收集的含有11种细菌的菌群,在小鼠肠道中能够诱导出产生干扰素 γ 的CD8⁺T细胞,从而增强了ICIs的抗肿瘤疗效^[50]。

除了肠道菌群外,结直肠癌肿瘤组织内也存在菌群。其中关于具核梭杆菌的研究较多,该菌是结直肠癌中一种肿瘤驻留菌。相关研究表明,具核梭杆菌能够激活干扰素刺激因子信号通路,进而诱导PD-L1表达并增加IFN- γ +CD8⁺TILs的浸润,从而提高肿瘤对ICIs的敏感度,当肿瘤组织中存在高水平具核梭杆菌时,患者ICIs的治疗效果好,且不需检测MSI状态^[51]。提示具核梭杆菌可以对包括MSS在内的结直肠癌ICIs疗效进行预测。

4 结语

免疫检查点抑制剂在MSI-H结直肠癌治疗中显示出的良好疗效让研究者认识到免疫治疗所蕴含的巨大潜力和价值。目前研究者正在试图通过筛选ICIs预测标志物、开发新的ICIs药物以及将ICIs与化疗、放疗或靶向治疗联合使用来提高MSS结直肠癌的治疗效果,从而获得最佳的MSS结直肠癌免疫治疗方案。其中,TMB、POLE/POLD1基因已显示出对MSS结直肠癌ICIs疗效具有较好的预测作用。除了本文中的标志物以外,循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)也能对MSS结直肠癌ICIs的疗效进行较好的监测,ctDNA水平较低的患者疾病稳定,ctDNA升高的患者通常会快速进展^[52]。

然而,现有的ICIs疗效预测标志物还存在一些问题:(1)用于MSS结直肠癌预测的相关研究较少,需要更多的临床研究进行验证。(2)TMB、TILs等预测标志物的临界值尚未形成共识,需要进一步明确。相信随着对免疫系统及其调节机制的不断深入了解、免疫治疗理念的逐步发展和完善,免疫检查点抑制剂在MSS结直肠癌的应用将更加科学和规范。

参考文献:

[1] 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.
 [2] 尹竺晟, 梁新军. MSS型结直肠癌免疫联合治疗研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(9): 977-981. [Yin ZC, Liang XJ. Research Progress on Combined Immunotherapy for Microsatellite Stable Colorectal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(9): 977-981.]
 [3] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, *et al.* Efficacy of Pembrolizumab

in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10.
 [4] Goodman AM, Sokol ES, Frampton GM, *et al.* Microsatellite-Stable Tumors with High Mutational Burden Benefit from Immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1570-1573.
 [5] 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.
 [6] Fabrizio DA, George TJ Jr, Dunne RF, *et al.* Beyond microsatellite testing: Assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4): 610-617.
 [7] Wang C, Fakih M. Targeting MSS colorectal cancer with immunotherapy: are we turning the corner?[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(10): 1347-1357.
 [8] Mo S, Ma X, Li Y, *et al.* Somatic POLE exonuclease domain mutations elicit enhanced intratumoral immune responses in stage II colorectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000881.
 [9] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al.* Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128.
 [10] 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.
 [11] Mehnert JM, Panda A, Zhong H, *et al.* Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2334-2340.
 [12] 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.
 [13] Wang C, Gong J, Tu TY, *et al.* Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase ϵ (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(3): 404-415.
 [14] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1350-1356.
 [15] Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, *et al.* Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4057-4066.
 [16] Morris VK, Parseghian CM, Escano M, *et al.* Phase I / II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAFV600E metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 12.
 [17] Angelova M, Charoentong P, Hackl H, *et al.* Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 64.
 [18] Sarshekeh AM, Lam M, Zorrilla IR, *et al.* Consensus molecular subtype (CMS) as a novel integral biomarker in colorectal cancer: A phase II trial of bintrafusp alfa in CMS4 metastatic CRC[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 4084.
 [19] Español-Rego M, Alonso V, Aparicio J, *et al.* AVEVAC: A phase I - II trial with avelumab plus autologous dendritic cell (ADC) vaccine in pre-treated mismatch repair-proficient (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (GEMCAD 16-02)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): viii150-viii204.
 [20] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, *et al.* MGMT gene silencing and

- benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003.
- [21] Morano F, Corallo S, Niger M, *et al.* Temozolomide and irinotecan (TEMIRI regimen) as salvage treatment of irinotecan-sensitive advanced colorectal cancer patients bearing MGMT methylation[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1800-1806.
- [22] Morano F, Raimondi A, Pagani F, *et al.* Temozolomide Followed by Combination With Low-Dose Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Microsatellite-Stable, O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase-Silenced Metastatic Colorectal Cancer: The MAYA Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(14): 1562-1573.
- [23] Gandini S, Massi D, Mandala M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 88-98.
- [24] del Rio ML, Buhler L, Gibbons C, *et al.* PD-1/PD-L1, PD-1/PD-L2, and other co-inhibitory signaling pathways in transplantation[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(11): 1015-1028.
- [25] Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, *et al.* Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer[J]. *Arch Pathol Labor Med*, 2019, 143(3): 330-337.
- [26] Andre T, Overman M, Lonardi S, *et al.* Analysis of tumor PDL1 expression and biomarkers in relation to clinical activity in patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) tipilimumab (IPI): CheckMate 142[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl_5): v158-v208.
- [27] Llosa NJ, Luber B, Tam AJ, *et al.* Intratumoral adaptive immunosuppression and type 17 immunity in mismatch repair proficient colorectal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5250-5259.
- [28] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [29] 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.
- [30] Chan TA, Wolchok JD, Snyder A. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1984.
- [31] Luksza M, Riaz N, Makarov V, *et al.* A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Nature*, 2017, 551(7681): 517-520.
- [32] Kidman J, Principe N, Watson M, *et al.* Characteristics of TCR Repertoire Associated With Successful Immune Checkpoint Therapy Responses[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 587014.
- [33] Schrama D, Ritter C, Becker JC. T cell receptor repertoire usage in cancer as a surrogate marker for immune responses[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(3): 255-268.
- [34] Chen YT, Hsu HC, Lee YS, *et al.* Longitudinal High-Throughput Sequencing of the T-Cell Receptor Repertoire Reveals Dynamic Change and Prognostic Significance of Peripheral Blood TCR Diversity in Metastatic Colorectal Cancer During Chemotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 743448.
- [35] Tamura K, Hazama S, Yamaguchi R, *et al.* Characterization of the T cell repertoire by deep T cell receptor sequencing in tissues and blood from patients with advanced colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(6): 3643-3649.
- [36] Masucci GV, Cesano A, Hawtin R, *et al.* Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume I-Pre-analytical and analytical validation[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 76.
- [37] Wimberly H, Brown JR, Schalper K, *et al.* PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 326-332.
- [38] Powles T, Eder JP, Fine GD, *et al.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 558-562.
- [39] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571.
- [40] Nowicki TS, Akiyama R, Huang RR, *et al.* Infiltration of CD8 T Cells and Expression of PD-1 and PD-L1 in Synovial Sarcoma. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(2): 118-126.
- [41] Ogura A, Akiyoshi T, Yamamoto N, *et al.* Pattern of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8-positive T-cell infiltration before and after chemoradiotherapy in rectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 11-20.
- [42] Galon J, Mlecnik B, Bindea G, *et al.* Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours[J]. *J Pathol*, 2014, 232(2): 199-209.
- [43] Picard E, Verschoor CP, Ma GW, *et al.* Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 369.
- [44] Angell HK, Bruni D, Barrett JC, *et al.* The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 332-339.
- [45] Malka D, Lièvre A, André T, *et al.* Immune scores in colorectal cancer: Where are we?[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 140: 105-118.
- [46] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 313-323.
- [47] Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(7): 411-426.
- [48] Peng Z, Cheng S, Kou Y, *et al.* The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1251-1261.
- [49] 王艺洁, 张港玮, 徐超, 等. 免疫检查点抑制剂治疗结肠癌的疗效及肠道菌群对其疗效影响的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(11): 1184-1189. [Wang YJ, Zhang GW, Xu C, *et al.* Research Progress on Effects of Gut Microbiome on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(11): 1184-1189.]
- [50] Tanoue T, Morita S, Plichta DR, *et al.* A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity[J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-605.
- [51] Gao Y, Bi D, Xie R, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 398.
- [52] Wang C, Chevalier D, Saluja J, *et al.* Regorafenib and Nivolumab or Pembrolizumab Combination and Circulating Tumor DNA Response Assessment in Refractory Microsatellite Stable Colorectal Cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(8): e1188-e1194.

[编辑校对: 刘红武]

作者贡献:

王志强: 论文构思、撰写及修改

东 帅: 文献收集、协助论文撰写

李梦龙: 数据整理、论文构思

梁 锐: 论文设计和指导