



## 结直肠癌的免疫治疗\*

许浩然\*\* 赵肖仪\*\* 聂贺 王慧 张清淋\*\*\* 占强\*\*\*

(南京医科大学附属无锡人民医院消化内科, 无锡市人民医院, 南京医科大学无锡医学中心,  
国家消化系统疾病临床研究中心(西安)江苏省分中心, 无锡 214023)

**摘要** 改善结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者的预后具有重要的临床和社会意义。免疫治疗是一种新兴的肿瘤治疗方式, 免疫检查点抑制剂已在DNA错配修复缺陷/高微卫星不稳定型CRC的治疗中实现了良好的临床转化, 占绝大多数的DNA错配修复完整/微卫星稳定型CRC患者却很难在该疗法中获益。免疫疫苗、过继性细胞疗法等其他免疫疗法的临床研究也在积极推进中, 虽然展示了一定的良性结果, 但仍面临着难以有效突破肿瘤抑制性微环境等诸多问题而未能获得实质性进展。本文以各种免疫治疗方案相关的临床试验为主线进行综述, 以期明确CRC免疫治疗的进展, 为更优治疗方案的探索提供依据。

**关键词** 结直肠癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 免疫疫苗, 过继性细胞疗法

**中图分类号** Q599, R735.2

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0286

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居第三位, 死亡率居第二位, 2022年全球有超过190万的新发病例和90万的死亡病例, 造成了严重的世界健康和经济负担<sup>[1]</sup>。内镜筛查能有效降低胃肠道肿瘤的死亡率, 但发病隐匿、筛查覆盖面低等原因, 导致仍有大量晚期CRC患者存在。高质量的治疗能够有效降低肿瘤死亡率, 但传统药物不佳的应答率致使晚期CRC患者的5年生存率仅为14%<sup>[2]</sup>。对恶性肿瘤作为一个复杂生态系统的认知改变, 以及对肿瘤免疫微环境的深入了解, 使肿瘤免疫治疗获得了长足的发展, 为相关患者预后的改善提供了有力的工具<sup>[3]</sup>。

肿瘤免疫治疗是一种针对肿瘤免疫逃逸机制开展的治疗方案, 通过主动或被动免疫干预强化机体免疫细胞的肿瘤毒性作用。目前主要的免疫疗法包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、肿瘤疫苗和过继性细胞治疗<sup>[4]</sup>。

在CRC中免疫治疗仍属于一种全新的治疗方式, 尽管已拥有了良好的临床前研究基础, 并在部分患者的临床应用中取得了一定的成效, 但在扩大临床转化及提高相关受益人群比例方面, 仍有许多待解决的问题<sup>[5]</sup>。本文将以各种免疫治疗方案相关的临床试验为主线进行综述, 以期明确CRC免疫治疗的进展, 为更优治疗方案的探索提供依据(图1)。

\* 江苏省自然科学基金(BK20231146)和南京医科大学无锡医学中心一般项目(WMCG202326)资助。

\*\* 并列第一作者。

\*\*\* 通讯联系人。

张清淋 Tel: 15358011815, E-mail: zhang517068@126.com

占强 Tel: 13358111976, E-mail: ryzhanqiang@163.com

收稿日期: 2024-07-01, 接受日期: 2024-08-19

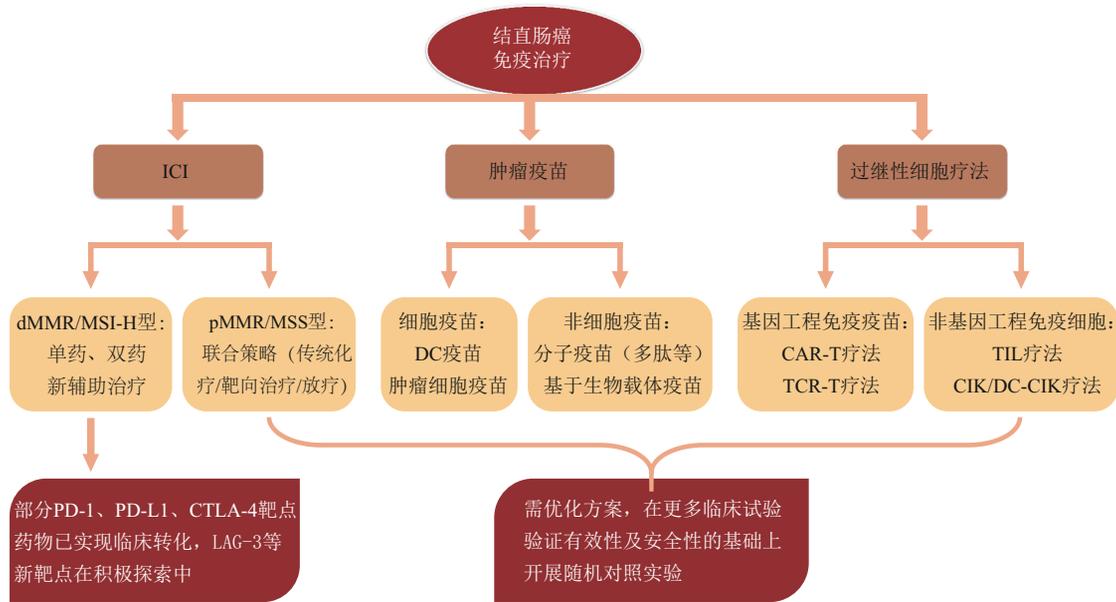


Fig. 1 Progress of immunotherapy in colorectal cancer

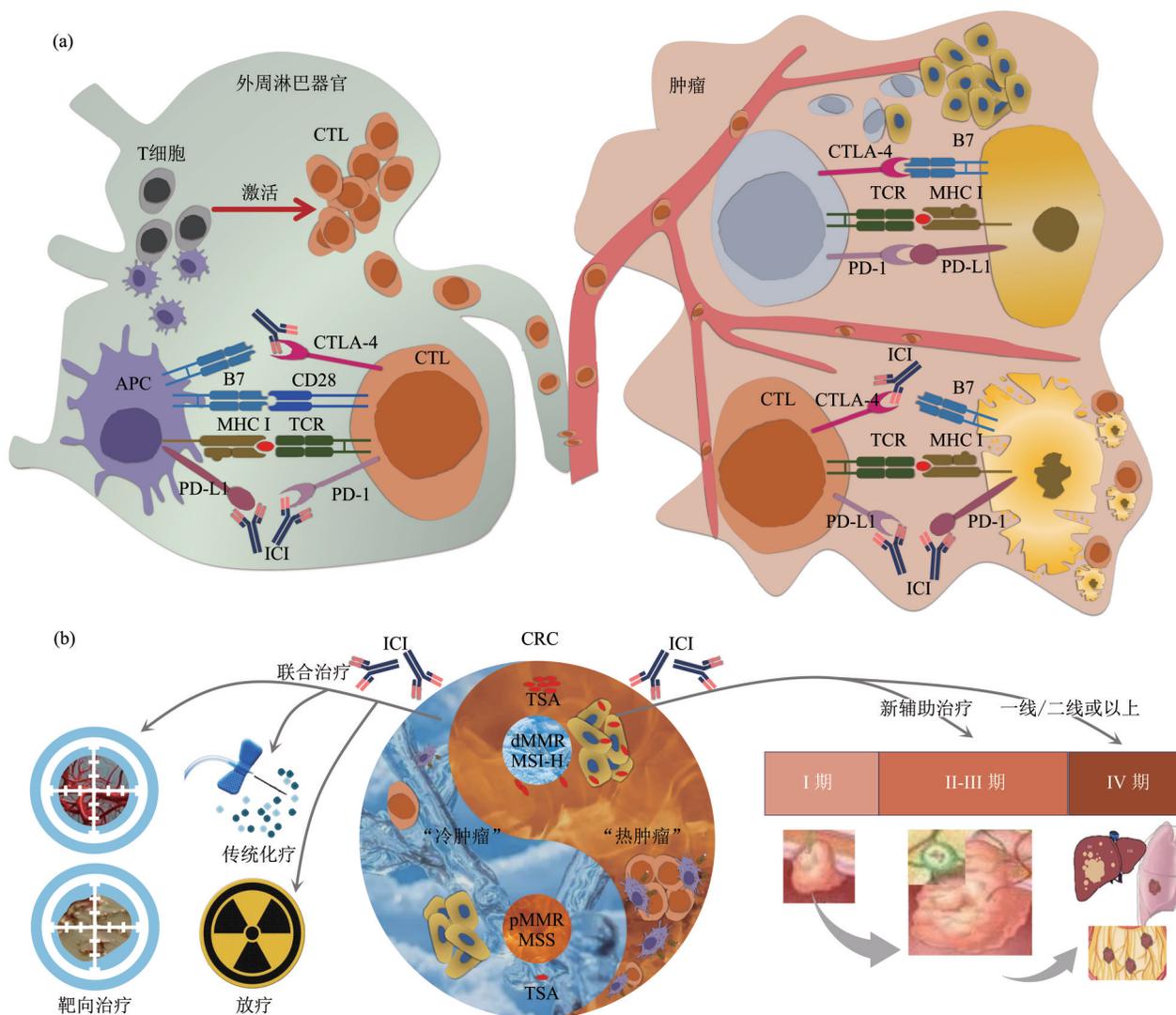
图1 结直肠癌的免疫治疗进展

## 1 ICI在dMMR/MSI-H型CRC中的应用

免疫检查点 (immune checkpoints, ICs) 是维持机体免疫耐受的共抑性信号通路分子, 是实现免疫稳态的关键, 但也常被肿瘤细胞利用进而实现免疫逃逸<sup>[6]</sup>。过表达的ICs导致肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中T细胞的效应功能和自我更新能力逐渐丧失, 引发T细胞耗竭, 进而促进肿瘤进展<sup>[7]</sup>。ICI则能够有效封闭免疫细胞或肿瘤细胞表达的ICs, 进而阻断共抑信号通路并重新激活抗肿瘤免疫应答, 实现肿瘤杀伤作用<sup>[6]</sup> (图2a)。常见的ICI靶点包括程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 等。DNA错配修复 (mismatch repair, MMR)/微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 性分类系统, 不但在CRC患者的预后预测及传统治疗方案的选择方面具有重要的意义, 而且研究证实其也是ICI应用有效性的关键区分指标<sup>[8]</sup> (图2b)。MMR缺陷 (deficient MMR, dMMR)/高微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 型CRC往往具有较高的肿瘤突变负荷, 以及大量突变衍生的新抗原和淋巴细胞浸润, 被认为是适合ICI应用的“热肿瘤”<sup>[9]</sup>。

### 1.1 ICI单药治疗

自2015年dMMR型转移性CRC (metastatic CRC, mCRC) 可以从帕博利珠单抗 (PD-1抑制剂) 单药中获益的报道以后<sup>[10]</sup>, CRC免疫治疗跨入了快速临床转化的时代。在这项II期临床试验中 (KEYNOTE-016), 帕博利珠单抗在dMMR型难治进展性mCRC患者中的免疫相关客观缓解率和20周免疫相关无进展生存率分别达到了40%和78%, 而对照的MMR完整 (proficient MMR, pMMR) 患者只有0%和11%。在此鼓舞下开展的后续相关研究证实, 帕博利珠单抗对MSI-H/dMMR肿瘤患者的总应答率具有重要作用, 149例包含CRC的15种不同肿瘤类的MSI-H/dMMR型患者的总应答率为39.6%, 完全缓解 (complete remission, CR) 率为7%<sup>[11]</sup>。基于此, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于2017年批准了帕博利珠单抗用于治疗在氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的不可切除或转移性MSI-H或dMMR型CRC的方案<sup>[11]</sup>。随后的一项更大样本量的III期临床试验 (KEYNOTE-177) 进一步明确了帕博利珠单抗在dMMR/MSI-H型mCRC患者中作为一线治疗方案的优势地位<sup>[12-13]</sup>。在招募的307例未接受过治疗的患者中, 帕博利珠单抗组的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总缓解率分别为16.5个月和43.8%, 明显优于标准化疗组的8.2个月和33.1%, 并且帕博利珠单抗显



**Fig. 2 The mechanism of ICI immunotherapy and its application in CRC based on MMR/MSS classification**

**图2 ICI免疫治疗的机制和依据MMR/MSS分类在CRC中的应用方案**

(a) 在外周淋巴器官中，T细胞的TCR识别抗原呈递细胞（antigen presenting cell, APC）的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）/抗原复合物作为T细胞激活的第一信号，APC表面的B7分子与T细胞表面的CD28受体结合作为第二信号，共同激活CTL。激活的CTL经循环系统浸润入肿瘤微环境，识别肿瘤细胞的MHC/抗原复合物后发挥细胞毒性作用。PD-1和CTLA-4等ICs分子与相应受体结合发挥免疫抑制作用，而ICI可阻断这一机制，保持CTL的激活和细胞毒性作用。(b) dMMR/MSI-H型CRC具有高水平的新抗原和淋巴细胞浸润，属于“热肿瘤”，部分ICI已被批准为该型mCRC的一线/二线或以上治疗方案，相关新辅助治疗的临床试验亦取得了良好的疗效。pMMR/MSS型CRC属于“冷肿瘤”，很难在ICI的治疗中获益，联合治疗是目前临床试验的主要策略。

著改善了患者的健康相关生活质量。因此，FDA在2020年批准帕博利珠单抗用于该类患者的一线治疗<sup>[14]</sup>。

ICI在dMMR/MSI-H型CRC患者中的良好疗效，在其他ICI药物的临床试验中也得到了评估。在一项包含有105例CRC患者在内的晚期或复发型且为dMMR或聚合酶ε改变的实体瘤的临床试验中，多塔利单抗（PD-1抑制剂）实现了44%的客

观应答率（objective response rate, ORR），以及40.6%的24个月无进展生存率<sup>[15]</sup>。CheckMate 142的初期研究（NCT02060188）招募了74例前期治疗失败的复发或转移dMMR/MSI-H型CRC患者，用以评估纳武利尤单抗（PD-1抑制剂）的有效性和安全性。中位随访12个月，ORR为31.1%，12个月无进展生存率和总生存率分别为50%和73%，且未有新发安全事件<sup>[16]</sup>。

## 1.2 ICI双药联合治疗

肿瘤组织中疾病进展或ICI治疗导致的多ICs异常表达会导致非固有ICI耐药的发生, 而不同靶点ICI的联合应用有助于突破这一困境<sup>[17-18]</sup>。在CheckMate 142的另一临床试验中, 前期治疗失败的复发或转移dMMR/MSI-H型CRC患者接受了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(CTLA-4抑制剂)治疗, 中位随访13.4个月时的ORR、1年无进展生存率和总生存率分别为55%、71%及85%, 首次展示了ICI联合治疗在CRC治疗中的巨大潜能<sup>[19]</sup>。随后, 在CheckMate 142的一项II期研究中, 纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗作为dMMR/MSI-H型mCRC患者的一线治疗方案的疗效被探索。中位随访29个月, ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别达到了69%和84%, 2年无进展生存率和总生存率分别为74%和79%<sup>[20]</sup>。更进一步的随机对照试验证实, 该联合治疗方案在初治dMMR/MSI型mCRC患者中具有显著优于化疗的PFS, 将疾病进展或死亡风险降低了79%, 且3-4级治疗相关不良事件的发生率更低<sup>[21]</sup>。

随着肿瘤免疫微环境研究的深入, 不断有新的ICs被发现, 其中淋巴细胞活化基因(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、CD278、VISTA等多种ICs被证实CRC中高表达, 但目前仅有LAG-3被应用于CRC的临床试验<sup>[17]</sup>。LAG-3是一种不同于PD-1的主要与MHC II结合的抑制性IC分子, 其异常表达和多种肿瘤的T细胞功能障碍及患者预后不良密切相关<sup>[18]</sup>。鉴于瑞拉利单抗(LAG-3抑制剂)在晚期黑色素瘤治疗中对纳武利尤单抗的显著增效作用, 另一项II期CheckMate 142研究评估了该联合治疗方案在前期治疗失败的dMMR/MSI-H型mCRC患者中的有效性<sup>[22-24]</sup>。结果显示, 中位随访47.4个月时的ORR为50%, DCR为70%, 3年无进展生存率和总生存率分别为38%及56%, 证实了瑞拉利单抗联合纳武利尤单抗能够为MSI-H/dMMR型mCRC患者提供持久的临床获益<sup>[24]</sup>。虽然, 新的ICs的发现为CRC患者的免疫治疗提供了方向, 但相关靶向的ICI的有效性、安全性, 以及不同联合ICI用药的优越性尚需更多随机对照临床试验的验证。

## 1.3 ICI新辅助免疫治疗

新辅助化疗可通过预先治疗微转移病灶、诱导肿瘤缩小从而提高肿瘤完全切除率, 以及减少术后并发症等优势起到改善患者预后的作用, 并在包括

CRC在内的多种消化道肿瘤中得到了证实<sup>[25]</sup>。然而, 在以奥沙利铂等传统化疗药物进行新辅助化疗的研究中, dMMR型结肠癌患者的肿瘤消退率显著低于对照的pMMR患者(7% vs 23%)<sup>[26]</sup>。尽管突变负荷未发生显著改变, 随着疾病进展, TME的免疫抑制重编程可能会逐步加深, 提示早期肿瘤可能会有更佳的药理免疫激活微环境<sup>[27-28]</sup>。同时, 受到近年来ICI在dMMR型mCRC中成功应用的鼓舞, 研究者们开展了一些中小规模的ICI用于局部进展期dMMR型CRC新辅助治疗的探索, 相关临床研究结果提示了ICI在dMMR/MSI-H型CRC患者中的巨大临床获益潜能<sup>[29]</sup>。

NICHE-1是第一个评估ICI在局部可切除结肠癌中新辅助免疫治疗作用的前瞻性研究<sup>[30]</sup>。在未发生重大免疫相关不良反应的情况下, 术后病理证实, 32例应用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗进行新辅助治疗的dMMR型患者均出现了病理应答(残余存活肿瘤小于等于50%), 其中97%的患者达到了小于10%残余存活肿瘤的重大病理应答, 且中位随访25个月时未见有患者疾病复发。然而, 在30例pMMR型患者中, 仅有30%的病理应答率, 且出现了3例复发患者<sup>[31]</sup>。这一结果为后续类似的研究提供了重要的指导。后续的NICHE-2研究通过更大样本量的试验进一步明确了ICI在结肠癌新辅助治疗中的作用<sup>[32]</sup>。该研究的最终结果显示, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在109例(98%)局部进展期dMMR型结肠癌患者中实现了病理应答, 其中重大病理应答和完全病理应答率分别为95%及68%, 中位随访26个月无患者复发<sup>[33]</sup>。另外, 近期有研究显示, 环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)能够通过调控前列腺素E2的表达, 促进肿瘤细胞的增殖和转移, 并同时触发肿瘤免疫逃逸的发生, 而塞来昔布等COX-2抑制剂可通过抑制上述机制增效ICI的抑癌作用<sup>[34-35]</sup>。在这一背景下, 中山大学附属第六医院的PICC研究结果显示, 单药特瑞普利单抗(PD-1抑制剂)新辅助治疗在17例dMMR/MSI-H型局部CRC患者中实现了65%的病理性CR(pathological CR, pCR), 联合塞来昔布组的pCR率则上升至88%(15/17)<sup>[36]</sup>。

器官保留是新辅助化疗的另一重要目标。由于根治性手术对直肠癌患者生活质量的严重潜在影响, 以器官保留为目的的“观察和等待”策略在相关患者的诊治中逐步得到认可, 而ICI的应用有望进一步推动该策略的推广<sup>[37-38]</sup>。在一项评估多斯塔

利单抗 (PD-1 抑制剂) 用于 dMMR/MSI-H 型局部进展期直肠癌 (LARC) 新辅助化疗的 II 期临床研究中, 完成治疗的 12 例患者均达到了临床 CR (clinical CR, cCR), 没有患者接受进一步的放化疗或手术治疗。在随访的 6~25 个月期间, 没有进展或复发的病例报告, 没有 3 级或以上不良事件<sup>[39]</sup>。随后, 中山大学癌症中心完成了一项类似的 II 期临床研究。16 名 dMMR/MSI-H 型 LARC 患者应用信迪利单抗 (PD-1 抑制剂) 新辅助治疗后完成了疗效分析, 其中 9 例患者达到了 cCR, 选择观察等待策略, 另外 6 例接受手术的患者中有 3 例达到了 pCR, 总 CR 率为 75%<sup>[40]</sup>。同期, 一项回顾性分析则比较了接受 PD-1 抑制剂新辅助免疫治疗的此类患者, 在达到或接近 cCR 后选择观察和等待, 与接受手术并确认为 pCR 的结局的差别。中位随访 25 个月, 两组在 2 年总生存期 (overall survival, OS) 及无病生存期局部复发或远处转移, 以及免疫相关不良事件发生率方面均无差异, 但手术组有 18.2% (2/11) 的患者进行了永久性结肠造口, 另有 27.3% 的暂时性回肠造口患者。

## 2 ICI在pMMR/MSS型CRC中的应用

尽管 ICI 在 dMMR/MSI-H 型 mCRC 中已实现了良好的临床转化, 并在新辅助化疗方面取得了积极的临床试验结果, 但 MSI 型 CRC 仅发生在 10%~20% 的非转移性和 3%~5% 的转移性相关疾病中, 这极大地限制了 ICI 在 CRC 治疗中的推广<sup>[8, 27]</sup>。因为与 dMMR/MSI-H 型病变相反, 多数 pMMR/MSS 型 CRC 的微环境特征以免疫荒漠型为主, 属于典型的“冷肿瘤”, 很难在 ICI 的治疗中获益<sup>[41]</sup>。单细胞水平的研究显示, 与 dMMR 型 CRC 相比, pMMR 型病变表现出了较弱的细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的富集, 其浸润的髓系细胞具有更弱的免疫激活信号, 并且 pMMR 型恶性细胞表达干扰素刺激基因和免疫吸引趋化因子的能力较 dMMR 型细胞明显减弱<sup>[42]</sup>。受限于新治疗方案开发缺乏突破性进展, 目前临床上主要试图通过采取联合治疗策略, 以期在发挥协同作用的同时改变 pMMR/MSS 型 CRC 的“冷肿瘤”微环境, 提高 ICI 的疗效<sup>[43]</sup>, 但截至目前并未获得有效进展 (图 2b)。

### 2.1 ICI联合传统化疗

奥沙利铂等部分传统化疗药物可以通过诱发免疫原性细胞死亡增加新抗原的释放, 从而提升免疫

治疗的疗效<sup>[44]</sup>。另外, 传统化疗可以通过本身的杀伤作用降低肿瘤细胞的免疫抑制作用<sup>[43]</sup>。因此, 传统化疗成为了增效 ICI 的潜在治疗方案, 并在三阴乳腺癌、鼻咽癌等肿瘤的临床试验中得到了有效性验证<sup>[45-46]</sup>。然而, ICI 联合传统化疗方案在 pMMR/MSS 型 CRC 中的临床试验结果并不理想<sup>[47-50]</sup>。

KEYNOTE-651 研究的部分队列评估了帕博利珠单抗联合标准 mFOLFOX7 或 FOLFIRI 方案治疗 pMMR/MSS 型 mCRC 的疗效和安全性, 结果显示联合治疗的疗效只是和目前的标准治疗方案相当, 但却有 35 例 (55.6%) 患者出现了 3~4 级的治疗相关不良事件<sup>[49]</sup>。同期正式发布的 METIMMOX 试验亦未获得理想的结果, 在这项检验奥沙利铂为基础的化疗和纳武利尤单抗交替联合用药作为 MSS 型 mCRC 患者一线治疗方案的试验中, 联合用药组和单纯化疗组的中位 PFS 均为 9.2 个月。但进一步的分析显示, 年龄 $\geq 60$  岁或开始 ICI 治疗时 C 反应蛋白 $< 5.0$  mg/L 可能是筛选该治疗方案合适人群的条件<sup>[50]</sup>。上述结果提示, ICI 联合传统化疗在 pMMR/MSS 型 CRC 中的应用还需要更深入的研究, 以探明筛选合适患者的条件。

### 2.2 ICI联合靶向治疗

临床前实验证实, 多种靶向药物能够通过影响 TME 提高免疫治疗的疗效。例如, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) / VEGF 受体 (VEGF receptor, VEGFR) 信号是促进实体肿瘤进展的重要通路, 在肿瘤免疫方面, 其不但可以通过促进肿瘤血管生成的方式间接降低 CTL 的富集、提高免疫抑制分子的水平, 而且可以直接抑制树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的功能及祖细胞向常规 T 细胞的分化, 以及直接促进 M2 型巨噬细胞等免疫抑制细胞的活化, 因此抗 VEGF/VEGFR 药物是促进肿瘤免疫的理想选择<sup>[51]</sup>。作为增强 ICI 疗效的另一潜在可选药物, MEK 抑制剂在直接杀伤肿瘤细胞的同时, 可以通过增加肿瘤免疫原性、减少免疫抑制因子分泌和降低抑制性免疫细胞浸润的方式, 间接增加 CTL 细胞浸润进而增强抗肿瘤免疫作用<sup>[52]</sup>。目前在 CRC 的 ICI 治疗中已被评估的靶向药物包括抗 VEGF 和 VEGFR 药物、MEK 及表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂等<sup>[43]</sup>。

抗血管生成药物, 尤其是以抑制 VEGFR 为主

的多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 已在多项临床试验中被评估是否能够增强 ICI 的疗效, 但各试验的结果差异较大, 未能有效指导这一联合策略的方向。在阳性结果方面, REGONIVO 试验证实纳武利尤单抗联合瑞戈非尼 (TKI) 以 pMMR/MSS 型 CRC (24/25) 为主的队列的三线治疗中, 实现了 36% 的 ORR 及 7.9 个月的中位 PFS<sup>[53]</sup>。在中国开展的一项评估呋喹替尼 (以 VEGFR 激酶家族为主要靶点) 联合信迪利单抗 (PD-1 抑制剂) 治疗 mCRC 的 Ib/II 期临床试验中, 25 例 pMMR 患者的 ORR、中位 PFS 和 OS 分别达到了 20.0%、6.9 个月及 20.0 个月<sup>[54]</sup>。然而亦有较多的消极结果, 甚至在瑞戈非尼联合阿替利珠单抗的联合用药的 REGOMUNE 试验中, 48 例 MSS 型 mCRC 患者未有达到 CR 或部分缓解 (partial response, PR) 者。包含有 480 例样本的临床 III 期 LEAP-017 试验的最终结果亦证实, 仑伐替尼 (TKI) 联合帕博利珠单抗不能改善 pMMR 或非 MSI-H 型 mCRC 患者标准治疗方案的 OS<sup>[55]</sup>。上述结果的出现可能受到了药物选择的影响, 但也提出了需要探索合理的入组筛选指标, 以提高受试人群获益可能的必要性<sup>[53, 56-57]</sup>。

尽管存在较好的理论基础, 但 MEK 抑制剂联合 ICI 策略在 pMMR/MSS 型 CRC 治疗中的临床试验却未取得较好的进展, 相关机制仍需进一步研究的明确。Hellmann 等<sup>[58]</sup>开展的评估考比替尼联合阿替利珠单抗 (PD-L1 抑制剂) 治疗实体肿瘤的 Ib 期试验发现, MSI-L 或 MSS 型 mCRC 患者的 ORR 仅为 10% (6/62)。IMblaze370 是一项影响力较大的 III 期临床试验, 中位随访 7.3 个月的结果提示, 联合阿替利珠单抗并不能增加考比替尼在难治性 MSS 型 mCRC 患者中的 OS 获益, 阿替利珠单抗联合考比替尼组、阿替利珠单抗组及瑞戈非尼组的 OS 分别为 8.87、7.10 及 8.51 个月<sup>[59]</sup>。

在 MSS 型 CRC 的 ICI 联合靶向治疗的临床试验中, 联合抗 EGFR 抑制剂的方案算是比较成功的策略, 但需要进一步 III 期临床试验的认定。在一项旨在评估康奈非尼联合西妥昔单抗和纳武利尤单抗治疗 MSS 型 BRAFV600E 突变的 mCRC 安全性和疗效的 I/II 期临床试验中, 23 例可评估反应的患者的总缓解率为 45%, DCR 为 95%, 中位 PFS 和 OS 分别为 7.4 和 11.4 个月<sup>[60]</sup>。随后发布的 LCCC1632 研究是一项评估帕尼单抗联合伊匹木单抗和纳武利尤单抗的 II 期临床试验, 49 例可评估的 KRAS、

NRAS、BRAF 野生型 MSS 型 mCRC 患者的 12 周反应率为 35%, 中位 PFS 为 5.7 个月, 这一结果优于 RAS 野生型患者抗 EGFR 单药治疗的预期, 提示了 ICI 联合抗 EGFR 治疗在 MSS 型 mCRC 中的有效性<sup>[61]</sup>。

### 2.3 ICI联合放疗

放疗不仅可以直接杀伤肿瘤细胞, 而且能够通过增强肿瘤细胞的免疫原性、触发 I 型干扰素应答, 以及诱导免疫原性细胞死亡等多种机制发挥抗肿瘤免疫调节作用, 在联合免疫治疗时可依赖其强大的远隔效应发挥协同作用<sup>[62]</sup>。ICI 联合放疗已在黑色素瘤和转移性非小细胞肺癌等实体肿瘤中被证实有效<sup>[63]</sup>, 但其在 CRC, 尤其是 MSS 型 CRC 中的真实有效性仍需前瞻性随机对照试验的支持。Parikh 等<sup>[64]</sup>开展了一项纳入了 40 例 pMMR/MSS 型 mCRC 患者的 II 期临床研究, 以检验放疗联合伊匹木单抗和纳武利尤单抗的安全性和有效性。结果显示, 联合治疗的 27 例患者的 DCR 和 ORR 分别为 37% 和 15%, 中位 PFS 和 OS 分别为 2.5 个月和 10.9 个月。值得注意的是, 有 50% (20/40) 的患者出现了 ≥3 级的毒性反应, 其中疲劳、恶心、呕吐、腹泻、输液相关反应和呼吸困难最为常见。VOLTAGE-A 是一项评估纳武利尤单抗联合放化疗作为局部晚期 CRC 新辅助治疗方案有效性的研究, 在 37 例 MSS 型患者中有 30% 达到了 pCR<sup>[65]</sup>。

## 3 肿瘤疫苗在CRC中的应用

肿瘤疫苗是一种前景广阔的主动免疫疗法, 有望打破实体肿瘤免疫浸润不足的壁垒。经体外处理后, 肿瘤疫苗能够引发针对特定抗原的免疫反应, 增强肿瘤局部肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) 水平, 进而导致靶向表达相应抗原细胞的毒性作用, 并且可实现持续监测作用<sup>[66]</sup>。肿瘤疫苗中的抗原可分为肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens, TAAs) 和肿瘤特异性抗原 (tumor-specific antigens, TSAs), 前者是指肿瘤细胞较正常细胞过表达的蛋白质, 包括癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、EGFR 等; 而后者又被称为新抗原, 指只在肿瘤细胞中表达的蛋白质<sup>[67-68]</sup>。基于全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 和 RNA 测序 (RNA-sequence, RNA-seq) 等技术的发展, 不断有新的肿瘤抗原被鉴定, 为肿瘤疫苗的开发提供了广阔的空间 (图 3)。截至目前, 肿瘤疫苗可分为细胞疫

苗和非细胞疫苗，而后者又主要包括分子疫苗和基于生物载体的疫苗（图3）。肿瘤疫苗疗法为CRC（尤其是MSS型CRC）提供了有前景的免疫治疗方案，但由于TME中免疫抑制因素和肿瘤异质性等

原因的干扰，其具体的临床应用进程仍需要大量的临床前及临床研究探索，目前尚无被批准的用于CRC的肿瘤疫苗<sup>[66, 69]</sup>。

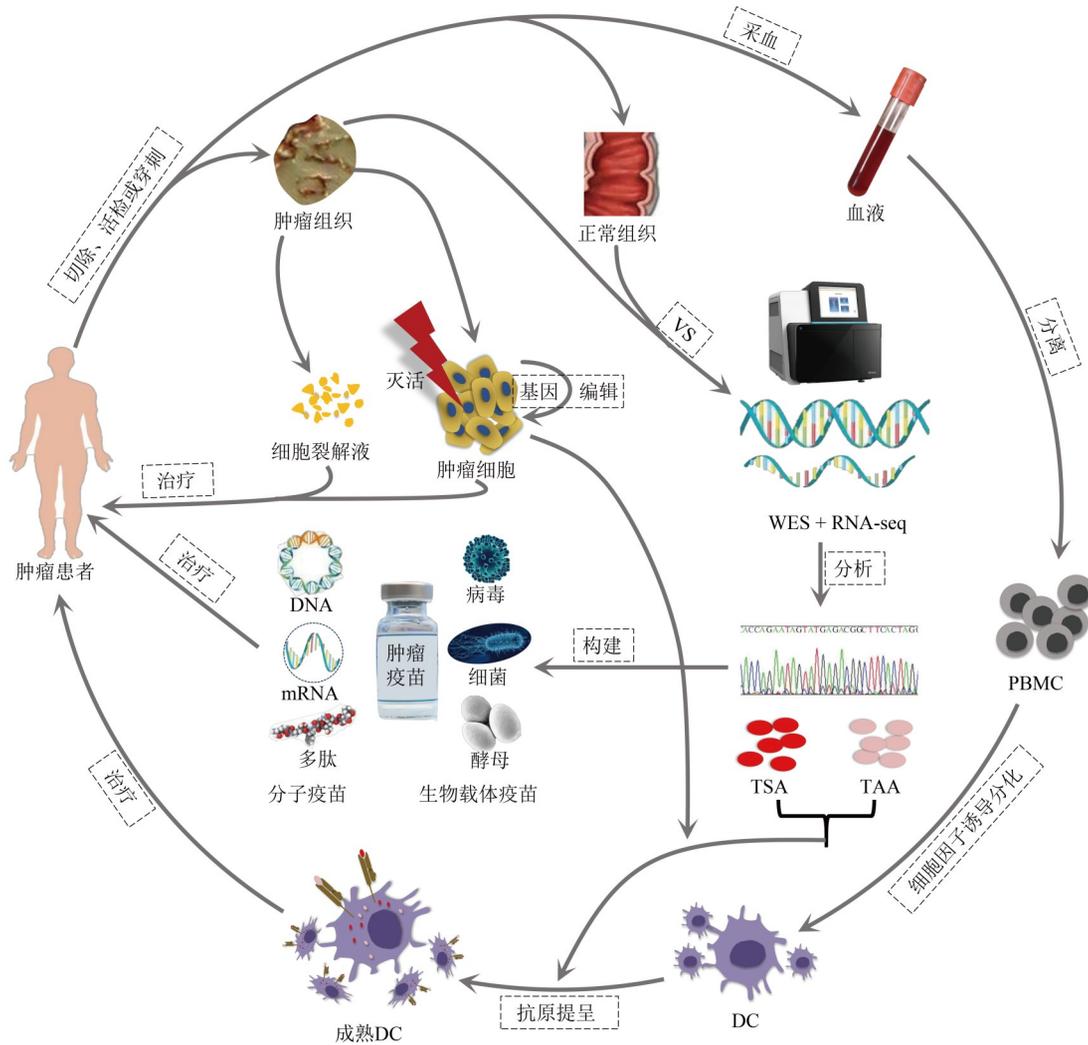


Fig. 3 Classification and preparation processes of tumor vaccines

图3 肿瘤疫苗的分类和制备流程

### 3.1 细胞疫苗

肿瘤免疫治疗相关的细胞疫苗主要包括DC疫苗和肿瘤细胞疫苗。DC疫苗指从患者体内提取外周血单核细胞，经过特定细胞因子和肿瘤抗原（抗原肽或肿瘤裂解液等）依次体外处理激活后回输给患者，以借助DC的强大抗原提呈功能实现主动免疫的疫苗（图3）。理论上，DC疫苗具有强大的肿瘤毒性，并在前列腺癌等部分实体肿瘤中获得了一定的成功，但在CRC的临床试验中效果并不理想<sup>[70]</sup>。例如在了一项II期临床试验中，28例自体DC疫苗联合化疗的mCRC患者的中位PFS和OS分别

为2.7和6.2个月，与单纯最佳支持治疗组（24例）的2.3和4.7个月并无统计学差异<sup>[71]</sup>。另一项检测DC疫苗联合ICI在MSS型mCRC治疗中协同作用的临床试验中，由于中期分析时只有11%（2/19）的患者无疾病进展而被提前终止，联合治疗的中位PFS为3.1个月，OS为12.2个月<sup>[72]</sup>。这些不理想的试验结果，可能与DC的分化来源、肿瘤抗原的选择、疫苗应用方法及患者筛选等有关<sup>[68, 70]</sup>。

肿瘤细胞疫苗治疗是应用完整肿瘤细胞或细胞裂解物来启动主动免疫的一种免疫疗法，可分为自体 and 异体疫苗疗法（图3）。在CRC中目前研究较

为广泛的是 OncoVAX 和 GVAX。OncoVAX 是自体肿瘤细胞与卡介苗佐剂的结合物, Uyl-De Groot 等<sup>[73]</sup> 研究发现, 在中位随访期 5.8 年时, OncoVAX 在所有 II 期结肠癌患者的终点上较仅接受手术的对照组均具有统计学意义, 包括无复发时间、5 年无复发生存率和总生存率, 同时经济分析提示 OncoVAX 还具有更优的健康经济学效益, 但可惜的是, OncoVAX 并未在 III 期结肠癌患者中显示出治疗优势。GVAX 是一种经修饰后可分泌粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的异体全细胞疫苗, 近期的一项临床试验证实, 其不能增敏 PD-1 抑制剂在 pMMR 型进展期 CRC 患者中的疗效, 所有纳入的 17 例患者均未出现客观反应<sup>[74]</sup>。随后的一项试图通过应用 DNA 甲基转移酶抑制剂改善 GVAX 的试验也以失败而告终, 检测显示联合治疗未能增加 CD45RO+ 细胞水平<sup>[75]</sup>。这些结果的出现可能与肿瘤细胞产生的免疫抑制性因子有关, 而诸如诱导免疫原性细胞死亡、光动力学疗法等能够改善这一困境的策略尚需进一步的研究<sup>[69]</sup>。

### 3.2 分子疫苗

分子疫苗包括多肽、DNA 和 mRNA 疫苗, 其中只有多肽疫苗在 CRC 的临床试验中得到了较好的验证。早在 2014 年, 纳入了 96 例患者的 FXV 研究即证实了混合多肽疫苗在化疗基础上用于 CRC 治疗的安全性<sup>[76]</sup>。PolyPEPI1018 是一种衍生于 7 种在 mCRC 中表达的 TAAs 的多肽疫苗, 一项 Ib 期的临床研究评估了其在 MSS 型 mCRC 患者中联合一线维持治疗中的应用。结果显示, 纳入研究的 11 例患者均未发生疫苗相关的严重不良事件, 且 80% 的患者出现了不小于 3 个 TAAs 的 CD8+ T 细胞反应, 3 例患者达到了标准客观缓解, 2 例患者符合根治性手术条件。该研究同时发现, PolyPEPI1018 的 3 次用药较单次用药能显著延长患者的 PFS (12.5 个月 vs 4.6 个月,  $P=0.017$ )<sup>[77]</sup>。在另外一项基于肿瘤组织的 WES 和 RNA-seq 检测中分析候选新抗原的临床试验中, 6 例复发或转移的 MSS 型 CRC 患者接受了新抗原疫苗后, 在中位随访 17 (11~24) 个月的试验期内, 4 例患者出现了新抗原特异性免疫应答, 且至临床试验结束前仍无疾病进展, 提示了个体化新抗原疫苗作为该类患者治疗方案的潜在可行性<sup>[78]</sup>。

### 3.3 基于生物载体的疫苗

基于生物学上的可编辑性, 病毒、细菌及酵母均是理想的生物载体, 通过体外处理携带特定肿瘤抗原基因的生物载体有望成为肿瘤疫苗临床突破的有力工具<sup>[79]</sup>。然而, 在包括 CRC 在内的相关临床试验的结果并未令人满意, 通过联合治疗以提高疗效是目前正被试图验证的主要策略<sup>[66]</sup>。在病毒载体方面, Redman 等<sup>[80]</sup> 开展的一项探索 PD-1 抑制剂阿维鲁单抗联合 AdCEA 能否增强 MSS 型 mCRC 患者的 FOLFOX+ 贝伐单抗标准治疗方案疗效的小样本试验中, 虽然实验组出现了显著增多的多功能 T 细胞反应, 两组的 PFS 和客观应答率却均无明显差异。如病毒载体一样, 即便在临床前研究中已经取得了丰富的成果, 细菌及酵母载体为基础的肿瘤疫苗的临床转化依旧非常缓慢, 至今的一些临床研究也只是证实了相关疫苗的安全性和抗原相关的 T 细胞应答<sup>[68-69, 81-82]</sup>。

## 4 过继性细胞治疗在 CRC 中的应用

过继性细胞治疗又被称为免疫细胞疗法, 是通过向患者提供肿瘤特异性的细胞毒性活细胞实现增强抗肿瘤免疫, 以达到肿瘤杀伤作用的主动免疫治疗方法<sup>[37]</sup>。所应用的免疫细胞多取自患者本身, 但也可以来源于同种供体或干细胞, 经体外扩增和激活后输入患者体内。根据体外处理方式的不同, 过继性细胞治疗可分为非基因工程免疫细胞疗法和基因工程免疫细胞疗法, 前者主要包括 TIL 疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK) 疗法和 DC/CIK 细胞疗法, 而后者主要包括 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) -T、嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) -T 细胞和 CAR-NK 疗法等<sup>[83]</sup>。图 4 展示了目前常见的过继性细胞的制备流程和相关的肿瘤细胞毒性机制。经过广泛的临床研究, 部分过继性细胞治疗方案在包括 CRC 在内的多种恶性肿瘤中显示出了良好的增强治疗效果、延长生存期和改善生活质量的潜力, 具有良好的应用前景。

### 4.1 TIL 疗法

TIL 疗法是指从患者肿瘤组织中分离收集 TIL 并筛选出阳性克隆后, 并经体外与 IL-2 等共培养扩增至临床相关水平后回输给患者以达到肿瘤治疗目的方法<sup>[84]</sup> (图 4)。相较于转基因免疫细胞, 这些来源于 TME 的 TIL 具有天然的肿瘤低脱靶毒性优势, 是克服实体肿瘤理想标志物缺乏和高异质性问题

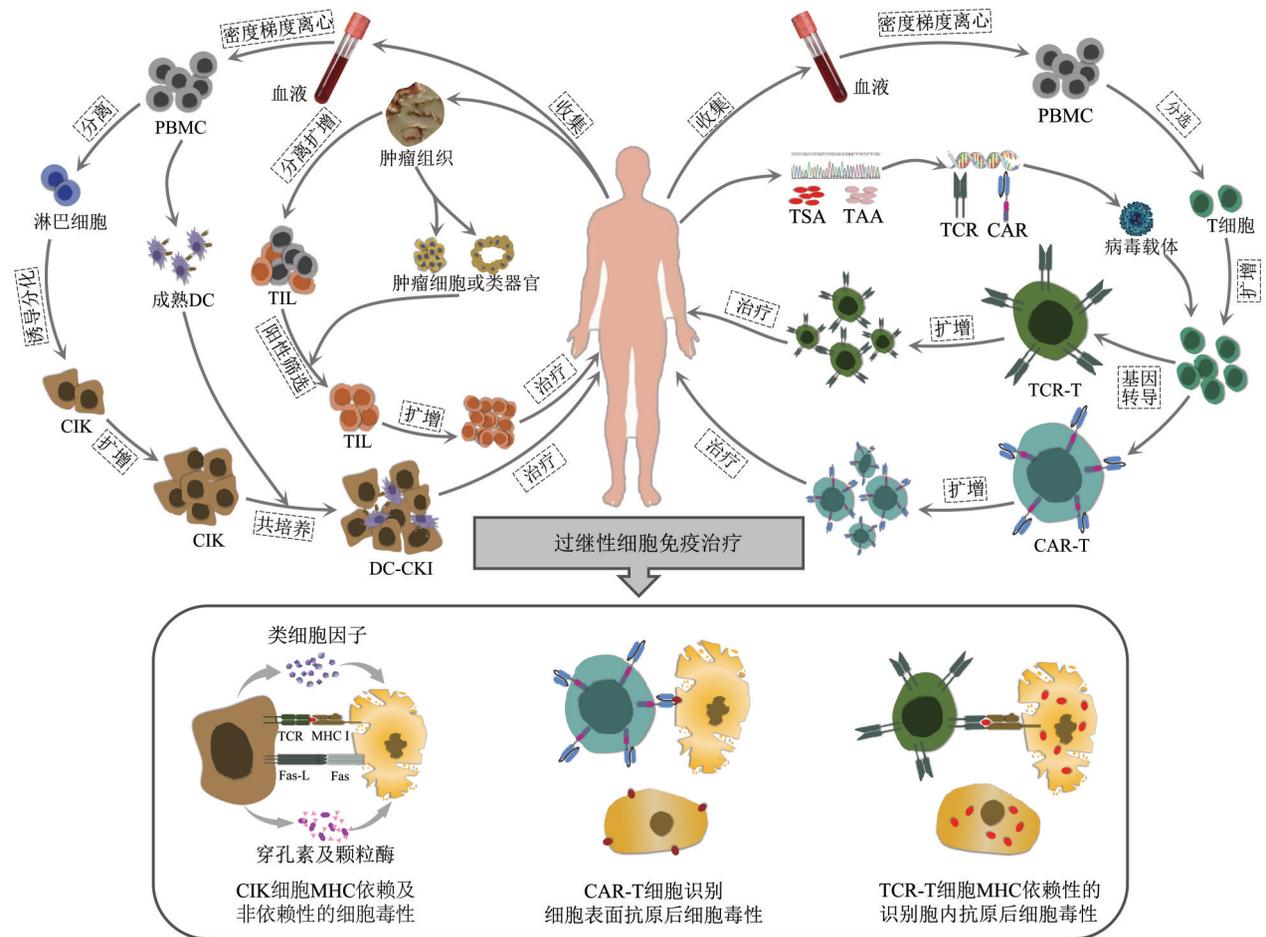


Fig. 4 Preparation processes and related cytotoxicity mechanisms of adoptive cells

图4 过继性细胞的制备流程和相关的肿瘤细胞毒性机制

题的有力工具，其良好的抗肿瘤疗效已在包括CRC、黑色素瘤在内的多种肿瘤中得到了验证<sup>[83-85]</sup>。例如，Zhen等<sup>[86]</sup>研究表明，姑息性术后应用前哨淋巴结T淋巴细胞治疗的IV期CRC患者的2年生存率及中位OS分别为55.6%和28个月，显著优于对照组的17.5%和14个月，并且未观察到治疗相关毒性。同时期报道的一名接受特异性靶向突变KRAS G12D的T细胞克隆TIL治疗的mCRC患者，获得了7个肺转移病灶均出现客观消退的疗效，其中一个病灶在9个月的评估时进展并进行了手术切除，术后患者保持了4个月的无病状态<sup>[87]</sup>。虽然仍面临着有效细胞获取困难、肿瘤抗原呈递通路缺失等问题，但随着更有效的分离和扩增方法的发展，以及多疗法组合有效性的验证，TIL疗法终将会步入临床应用的舞台<sup>[83-84]</sup>。

#### 4.2 CIK疗法

CIK与TIL不同，是通过分离和扩增外周血单

个核细胞产生的具有混合T细胞和NK样T细胞表型的异质免疫效应细胞<sup>[88]</sup>（图4）。CIK所需要的刺激物包括IFN- $\gamma$ 、抗CD3抗体、IL-1和IL-2等。在识别肿瘤细胞后，CIK不但能够依赖Fas-L等死亡配体，以及释放含有颗粒酶和穿孔素的细胞溶解颗粒，发挥直接肿瘤细胞毒性，而且能够通过分泌IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、GM-CSF等多种细胞因子发挥细胞毒性和抑癌免疫增强的间接肿瘤杀伤作用<sup>[89]</sup>（图4）。截至目前，CIK疗法是在CRC中被研究最为广泛的过继性细胞疗法，一项纳入了70项研究包括6743例患者的Meta分析结果显示，CIK疗法在OS（HR=0.59）、PFS（HR=0.55）和ORR（RR=0.65）方面均优于非CIK治疗，且没有增加毒性。针对OS和PFS，即便根据研究设计（随机与非随机）、疾病分期（I-III期与IV期）或治疗给药时间（同时与顺序联合给药）进行亚组分析，CIK疗法也显示出了更稳健的临床获益<sup>[90]</sup>。

这些结果提示了CIK用于CRC治疗的巨大潜能。

### 4.3 DC-CIK疗法

DC-CIK疗法是最新一代的非基因编辑过继性细胞疗法, 通过将DC和CIK细胞进行共培养后用于肿瘤治疗(图4)。这种共培养的模式, 能够增加DC的抗原呈递能力和共刺激分子的表达, 同时能够强化CIK细胞的增殖和肿瘤细胞毒性作用, 因此有望产生更佳的疗效<sup>[91]</sup>。在CRC治疗方面, 一项小样本量的病例对照研究比较了联合DC-CIK疗法较单独标准化疗在难治性mCRC中的疗效, 虽然两组患者的PFS无显著差异, 但联合DC-CIK组的患者获得了显著延长的OS(18.73 vs 14.23个月)。进一步的亚组分析提示, 肝脏或区域外淋巴结转移、ECOG评分为0或野生RAS/BRAF的患者具有更佳的DC-CIK相关OS延长疗效<sup>[92]</sup>。Pan等<sup>[93]</sup>制作了一种使用低剂量PD-1抗体阻断DC-CIK细胞中的PD-1表位的PD1-T细胞, 用以联合XELOX+贝伐单抗作为不可切除mCRC的一线治疗方案。中位随访时间为19.5个月的结果显示, 免疫治疗组的中位PFS为14.8个月, 对照组为9.9个月, 差异具有统计学意义。进一步的分析显示, RAS或BRAF突变状态、MMR状态并不影响该免疫治疗的PFS改善作用。DC-CIK疗法在CRC的治疗中显示出了良好的疗效, 但需要指出的是, 这一作用是否和DC干预相关并不明确。

### 4.4 CAR-T疗法

T细胞通过TCR识别MHC提呈的抗原而激活, 但肿瘤细胞通常利用下调MHC I的表达的方式降低T细胞的识别和杀伤, 以达到免疫逃逸的目的。CAR-T疗法是一种革命性的免疫治疗方法, 通过基因工程技术赋予T细胞利用肿瘤抗原和所负载的特异性CAR绕过TCR的MHC限制, 直接实现细胞激活和杀伤作用<sup>[94]</sup>(图4)。CAR分子主要由3部分组成, 即: 负责识别并结合肿瘤抗原的胞外域, 负责将CAR锚定于T细胞膜并发挥稳定作用的跨膜域, 以及负责激活T细胞的胞内域。其中胞外域主要为单克隆抗体, 而胞内域则包括信号激活结构域和共刺激结构域组成<sup>[83, 95]</sup>。CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤的治疗中取得了巨大的成功, 目前已有多种CAR-T细胞被批准用于B细胞淋巴瘤、B细胞急性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤的临床治疗<sup>[96]</sup>。然而, 在实体肿瘤方面CAR-T的疗效却十分有限, 而这与实体肿瘤异常的脉管系统、难以突破的细胞外基质等物理屏障、TME中较低的趋化

因子水平和CAR-T趋化因子受体表达差、抑制性TME等密切相关, 针对上述问题的解决方案正在临床前实验中被尝试<sup>[95]</sup>。

在CRC方面, 目前CAR-T疗法的临床试验均处于I期或I/II期的早期阶段, 以评价安全性、剂量水平为主, 常见的靶点包括CEA、NKG2DL、MUC1等<sup>[97-98]</sup>。在一项早期的应用靶向CEA的一代CAR-T治疗mCRC的研究中, 所纳入的10例患者有7例实现了疾病稳定(stable disease, SD), 且其中2例保持SD状态长达30周, 有2例患者出现疾病进展(progressive disease, PD)<sup>[99]</sup>, 试验期间未观察到与治疗相关的严重不良事件。CYAD-101是一种旨在通过共表达TCR抑制分子来预防靶向NKG2D受体相关的移植物抗宿主病的同种异体CAR-T产品。近期开展的一项评估CYAD-101用于难治性不可切除mCRC的试验中, 接受治疗的15例患者中2例达到了PR, 9例实现了SD, 包括7例SD持续时间不少于3个月的患者, 无移植物抗宿主病发生, 未见有超过3级的治疗相关不良事件<sup>[100]</sup>。近期Qi等<sup>[101]</sup>开展了一项I期临床试验, 以评估靶向GUCY2C的CAR-T细胞在3线治疗均失败的pMMR型mCRC患者中应用, 结果显示, 只有1例(5.0%)患者表现出神经毒性和3级细胞因子释放综合征, 未见3级以上的其他不良反应。19例可评估患者中, DCR为73.7%, ORR为26.3%, 剂量最优组的中位PFS为7个月, 中位缓解持续时间为10个月。上述结果提示, 通过筛选合适的肿瘤抗原和优化CAR的设计方案, CAR-T疗法在包括CRC在内的实体肿瘤中亦有望实现临床突破, 但这仍需要大量的研究进行探索和验证。

### 4.5 TCR-T疗法

TCR-T细胞是将抗原特异性的TCR  $\alpha$ 和 $\beta$ 链转入正常T细胞后制备的一种肿瘤细胞毒性T细胞(图4)。一方面, TCR-T细胞具备识别肿瘤细胞表面和内区室抗原的能力, 极大地拓宽其可选择的靶点库; 另一方面, TCR的高抗原敏感性和接近生理的信号转导机制, 使工程化的TCR-T对低抗原密度的靶细胞能够保持有效的细胞毒性。因此TCR-T疗法是较CAR-T疗法更具实体肿瘤治疗临床转化潜能的方案<sup>[94, 102-103]</sup>。前期相关临床试验在黑色素瘤、肺癌、宫颈癌等实体肿瘤中已经取得的诸多令人鼓舞的结果, 亦为TCR-T疗法在实体肿瘤中的转化应用奠定了良好的基础<sup>[102]</sup>。

在CRC方面, TCR-T疗法相关的临床研究较

少。在一项早期的评估靶向CEA自体TCR-T细胞在难治性mCRC患者中治疗作用的试验中,所有3例患者的血清CEA水平均显著下降,且有1例患者的肺和肝转移病灶出现了客观消退。但可惜的是,3例患者均出现了严重的结肠炎<sup>[104]</sup>。这一试验首次揭示了TCR-T疗法在CRC治疗中的可行性,同时也提示了CEA作为免疫治疗靶点的局限性。遵循通过筛选新抗原以提高肿瘤免疫疗法疗效的趋势,Maggadottir等<sup>[105]</sup>通过TCR-T疗法在CRC中进行了相关尝试。1例进展期治疗抵抗的MSI-H型mCRC患者,在接受了靶向突变的TGFβRII抗原的TCR-T细胞治疗后,获得了6个月疾病稳定的生存期,且整个过程的治疗耐受性良好。这一病例为个体化肿瘤新抗原靶向TCR-T疗法在CRC中的探索应用提供了良好的开端。

## 5 总结与展望

CRC的临床诊疗水平已有了很大的进展,但仍有许多亟需解决的问题,包括一线治疗方案疗效的提升、难治性患者治疗方案的选择、新辅助治疗的有效性和在器官保留策略中的推广等。免疫治疗

是一种全新的肿瘤治疗方式,各种分支方案拥有自身的优势和缺陷(表1)。ICI在dMMR/MSI-H型mCRC中已实现了良好的临床转化,并在新辅助治疗的临床试验方面取得了诸多积极的结果,这极大地鼓舞了CRC的免疫治疗探索热情。然而,在真实世界中占绝大多数的pMMR/MSS型CRC患者却很难在ICI疗法中获益。尽管已有联合传统化疗、放疗或靶向治疗等多种试图通过改变pMMR/MSS型CRC“冷肿瘤”微环境特征的联合策略付诸临床试验,但并未出现突破性结果。作为有望打破实体肿瘤免疫浸润不足壁垒的主动免疫疗法,免疫疫苗给CRC的治疗提供了新的希望,但基于传统TAAs的疫苗由于较弱的特异性等原因,亦未在临床试验中取得令人满意的结果。相关研究提示,靶向TSAs是未来的重点研究方向。以CAR-T疗法为代表的过继性细胞治疗不但已在血液系统肿瘤中取得了瞩目的成就,在包括CRC在内的实体肿瘤中的增效作用亦被诸多临床试验所证实,但亦有较多疗效不佳的结果,优化前期处理方案、靶向新抗原等提高疗效的策略已被关注,有望推动过继性细胞治疗在CRC中的临床转化。

**Table 1 Summary of advantages and disadvantages of immunotherapies**

**表1 不同免疫治疗方案的优缺点汇总表**

类别	优点	缺点
ICI	高效封闭免疫检查点,阻断共抑信号通路,重新激活抗肿瘤免疫;质控体系相对完整,易于批量生产;广泛的适用性;相对较低的毒副作用 <sup>[6, 14]</sup>	存在肿瘤微环境特征依赖性,对dMMR/MSI-H型CRC有较好的疗效,但对pMMR/MSS型CRC疗效较差 <sup>[3, 6, 43]</sup>
DC疫苗	目标细胞获取和扩增容易;可负载多种抗原,具有更强的抗原提呈能力 <sup>[70, 79]</sup>	DC细胞分化来源难以控制;有效的提呈抗原选择困难 <sup>[68, 70, 79]</sup>
肿瘤细胞疫苗	包含全系列肿瘤抗原,有助于克服肿瘤高异质性抗原临床问题;可对肿瘤细胞进行基因编辑 <sup>[74, 79]</sup>	有效细胞获取困难;同时输入肿瘤免疫抑制性因子风险;诱发新肿瘤风险 <sup>[69, 79]</sup>
分子疫苗	制作工艺及质控相对简单,易于快速批量生产;无病毒等生物学感染风险;抗原纯度和特异性高,不良反应小 <sup>[66, 69, 76, 79]</sup>	免疫原性较低;DNA疫苗有插入致突变潜在风险 <sup>[66, 79]</sup>
生物载体疫苗	具有强大的免疫刺激活性 <sup>[66, 69, 79]</sup>	诱发针对病毒等载体自身的免疫反应;病毒、细菌等载体的安全性问题 <sup>[66, 79, 82]</sup>
TIL	有助于克服肿瘤理想标志物缺乏和高异质性问题;低脱靶毒性优势 <sup>[83-86]</sup>	有效细胞获取困难;存在肿瘤抗原提呈通路缺乏或抑制性通路存在问题 <sup>[83-84, 94]</sup>
CIK	目标细胞获取和扩增较容易;目标细胞同时具有T细胞的抗原活性和NK细胞的非MHC限制性细胞毒性作用 <sup>[88-90]</sup>	具体的效应细胞群不够明确;缺乏标准化的治疗方案流程体系 <sup>[89]</sup>
DC-CIK	强化了DC的抗原提呈能力和共刺激分子表达;强化了CIK细胞的增殖和细胞毒性作用 <sup>[91-92]</sup>	临床疗效作用和DC共培养的关系及作用大小尚不明确 <sup>[90, 93]</sup>
CAR-T	无MHC限制性,直接识别肿瘤抗原;同时具有共刺激结构域,可“一键激活”细胞毒性作用 <sup>[94-96]</sup>	只能识别肿瘤表面抗原;存在脱靶效应等临床安全性问题;实体肿瘤趋化能力差以及突破物理屏障困难 <sup>[94-96]</sup>
TCR-T	抗原谱广,能够识别肿瘤表面及内部抗原;人工TCR具有高抗原敏感性 <sup>[94, 102-103]</sup>	MHC限制性;免疫效应持久性差;TCR改造复杂 <sup>[94, 102-103]</sup>

## 参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, **74**(3): 229-263
- [2] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, **73**(3): 233-254
- [3] Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(8): 807-821
- [4] Zhao W, Jin L, Chen P, *et al.* Colorectal cancer immunotherapy-recent progress and future directions. *Cancer Lett*, 2022, **545**: 215816
- [5] Gorzo A, Galos D, Volovat S R, *et al.* Landscape of immunotherapy options for colorectal cancer: current knowledge and future perspectives beyond immune checkpoint blockade. *Life (Basel)*, 2022, **12**(2): 229
- [6] Sun Q, Hong Z, Zhang C, *et al.* Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 320
- [7] Chow A, Perica K, Klebanoff C A, *et al.* Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, **19**(12): 775-790
- [8] Jin Z, Sinicrope F A. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: building on checkpoint blockade. *J Clin Oncol*, 2022, **40**(24): 2735-2750
- [9] Shenoy S. Mismatch repair mutations: biomarker for immunotherapy in colorectal cancers. *Indian J Cancer*, 2023, **60**(3): 415-417
- [10] Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*, 2015, **373**(20): 1979
- [11] Marcus L, Lemery S J, Keegan P, *et al.* FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(13): 3753-3758
- [12] André T, Shiu K K, Kim T W, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite-*instability-high* advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2020, **383**(23): 2207-2218
- [13] André T, Amonkar M, Norquist J M, *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. *Lancet Oncol*, 2021, **22**(5): 665-677
- [14] Casak S J, 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. *Clin Cancer Res*, 2021, **27**(17): 4680-4684
- [15] André T, Berton D, Curigliano G, *et al.* Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open*, 2023, **6**(11): e2341165
- [16] Overman M J, McDermott R, Leach J L, *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. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(9): 1182-1191
- [17] Borgeaud M, Sandoval J, Obeid M, *et al.* Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer. *Cancer Treat Rev*, 2023, **120**: 102614
- [18] Li Y, Ju M, Miao Y, *et al.* Advancement of anti-LAG-3 in cancer therapy. *FASEBJ*, 2023, **37**(11): e23236
- [19] Overman M J, Lonardi S, Wong K Y M, *et al.* Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(8): 773-779
- [20] Lenz H J, Van Cutsem E, Luisa Limon M, *et al.* First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol*, 2022, **40**(2): 161-170
- [21] André T, Elez E, Van Cutsem E, *et al.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): first results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(3\_suppl): LBA768
- [22] Tawbi H A, Schadendorf D, Lipson E J, *et al.* Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022, **386**(1): 24-34
- [23] Paik J. Nivolumab plus relatlimab: first approval. *Drugs*, 2022, **82**(8): 925-931
- [24] Overman M J, Gelsomino F, Aglietta M, *et al.* Nivolumab plus relatlimab in patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Immunother Cancer*, 2024, **12**(5): e008689
- [25] Taieb J, Karoui M. FOxTROT: are we ready to dance?. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(8): 1514-1517
- [26] Morton D, Seymour M, Magill L, *et al.* Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(8): 1541-1552
- [27] Ganesh K. Optimizing immunotherapy for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, **19**(2): 93-94
- [28] Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med*, 2021, **27**(1): 34-44
- [29] Emiloju O E, Sinicrope F A. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy for localized deficient mismatch repair colorectal cancer: a review. *JAMA Oncol*, 2023, **9**(12): 1708-1715
- [30] Chalabi M, Fanchi L F, Dijkstra K K, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*, 2020, **26**(4): 566-576

- [31] Verschoor Y L, Berg J V D, 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 Clin Oncol*, 2022, **40**(16\_suppl): 3511-3511
- [32] Chalabi M, Verschoor Y L, van den Berg J, *et al.* LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. *Ann Oncol*, 2022, **33**: S1389
- [33] Chalabi M, Verschoor Y L, Tan P B, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med*, 2024, **390**(21): 1949-1958
- [34] Pu D, Yin L, Huang L, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitor: a potential combination strategy with immunotherapy in cancer. *Front Oncol*, 2021, **11**: 637504
- [35] Pelly V S, Moeini A, Roelofsen L M, *et al.* Anti-inflammatory drugs remodel the tumor immune environment to enhance immune checkpoint blockade efficacy. *Cancer Discov*, 2021, **11**(10): 2602-2619
- [36] 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, **7**(1): 38-48
- [37] Al Zein M, Boukhoud M, Shammas H, *et al.* Immunotherapy and immunoevasion of colorectal cancer. *Drug Discov Today*, 2023, **28**(9): 103669
- [38] Loria A, Tejani M A, Temple L K, *et al.* Practice patterns for organ preservation in US patients with rectal cancer, 2006-2020. *JAMA Oncol*, 2024, **10**(1): 79-86
- [39] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, *et al.* PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*, 2022, **386**(25): 2363-2376
- [40] Chen G, Jin Y, Guan W L, *et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, **8**(5): 422-431
- [41] Taieb J, Svrcek M, Cohen R, *et al.* Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer*, 2022, **175**: 136-157
- [42] Pelka K, Hofree M, Chen J H, *et al.* Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer. *Cell*, 2021, **184**(18): 4734-4752.e20
- [43] Li J, Xu X. Immune checkpoint inhibitor-based combination therapy for colorectal cancer: an overview. *Int J Gen Med*, 2023, **16**: 1527-1540
- [44] Arimoto K I, Miyauchi S, Liu M, *et al.* Emerging role of immunogenic cell death in cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1390263
- [45] Cortes J, Cescon D W, Rugo H S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 2020, **396**(10265): 1817-1828
- [46] Wang S, Huang X, Li R, *et al.* Immune checkpoint inhibitor combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of random controlled trials. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, **281**(10): 5111-5118
- [47] Herting C J, Farren M R, Tong Y, *et al.* A multi-center, single-arm, phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: HCRN GI14-186. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, **70**(11): 3337-3348
- [48] Mettu N B, Ou F S, Zemla T J, *et al.* Assessment of capecitabine and bevacizumab with or without atezolizumab for the treatment of refractory metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2022, **5**(2): e2149040
- [49] Kim R, Tehfe M, Kavan P, *et al.* Pembrolizumab plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for microsatellite stable/mismatch repair-proficient metastatic colorectal cancer: keynote-651 cohorts B and D. *Clin Colorectal Cancer*, 2024, **23**(2): 118-127.e6
- [50] Ree A H, Šaltytė Benth J, Hamre H M, *et al.* First-line oxaliplatin-based chemotherapy and nivolumab for metastatic microsatellite-stable colorectal cancer-the randomised METIMMOX trial. *Br J Cancer*, 2024, **130**(12): 1921-1928
- [51] Tzeng H T, Huang Y J. Tumor vasculature as an emerging pharmacological target to promote anti-tumor immunity. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(5): 4422
- [52] Lin K X, Istl A C, Quan D, *et al.* PD-1 and PD-L1 inhibitors in cold colorectal cancer: challenges and strategies. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, **72**(12): 3875-3893
- [53] 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 Clin Oncol*, 2020, **38**(18): 2053-2061
- [54] Guo Y, Zhang W, Ying J, *et al.* Phase 1b/2 trial of fruquintinib plus sintilimab in treating advanced solid tumours: the dose-escalation and metastatic colorectal cancer cohort in the dose-expansion phases. *Eur J Cancer*, 2023, **181**: 26-37
- [55] Kawazoe A, Xu R H, Garcia-Alfonso P, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: final analysis of the randomized, open-label, phase III LEAP-017 study. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(24): 2918-2927
- [56] Fakhri M, Raghav K P S, Chang D Z, *et al.* Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study. *EclinicalMedicine*, 2023, **58**: 101917
- [57] Cousin S, Cantarel C, Guegan J P, *et al.* Regorafenib-avelumab combination in patients with microsatellite stable colorectal

- cancer (REGOMUNE): a single-arm, open-label, phase II trial. *Clin Cancer Res*, 2021, **27**(8):2139-2147
- [58] Hellmann M D, Kim T W, Lee C B, *et al.* Phase Ib study of atezolizumab combined with cobimetinib in patients with solid tumors. *Ann Oncol*, 2019, **30**(7): 1134-1142
- [59] Eng C, Kim T W, Bendell J, *et al.* Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(6): 849-861
- [60] Morris V K, Parseghian C M, Escano M, *et al.* Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAFV600E metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2022, **40**(4\_suppl): 12
- [61] Lee M S, Loehrer P J, Imanirad I, *et al.* Phase II study of ipilimumab, nivolumab, and panitumumab in patients with KRAS/NRAS/BRAF wild-type (WT) microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*, 2021, **39**(3\_suppl): 7
- [62] Wang X, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Immune modulatory roles of radioimmunotherapy: biological principles and clinical prospects. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1357101
- [63] Voronova V, Vislobokova A, Mutig K, *et al.* Combination of immune checkpoint inhibitors with radiation therapy in cancer: a hammer breaking the wall of resistance. *Front Oncol*, 2022, **12**: 1035884
- [64] Parikh A R, Szabolcs A, Allen J N, *et al.* Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial. *Nat Cancer*, 2021, **2**(11): 1124-1135
- [65] Yuki S, Bando H, Tsukada Y, *et al.* Short-term results of VOLTAGE-A: nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2020, **38**(15\_suppl): 4100
- [66] Fan T, Zhang M, Yang J, *et al.* Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 450
- [67] Katsikis P D, Ishii K J, Schliehe C. Challenges in developing personalized neoantigen cancer vaccines. *Nat Rev Immunol*, 2024, **24**(3): 213-227
- [68] Jia W, Zhang T, Huang H, *et al.* Colorectal cancer vaccines: the current scenario and future prospects. *Front Immunol*, 2022, **13**: 942235
- [69] Jia W, Shen X, Guo Z, *et al.* The future of cancer vaccines against colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*, 2024, **24**(4): 269-284
- [70] Hato L, Vizcay A, Eguren I, *et al.* Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers*, 2024, **16**(5): 981
- [71] Caballero-Baños M, Benitez-Ribas D, Tabera J, *et al.* Phase II randomised trial of autologous tumour lysate dendritic cell plus best supportive care compared with best supportive care in pre-treated advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*, 2016, **64**: 167-174
- [72] Español-Rego M, Fernández-Martos C, Elez E, *et al.* A Phase I-II multicenter trial with Avelumab plus autologous dendritic cell vaccine in pre-treated mismatch repair-proficient (MSS) metastatic colorectal cancer patients; GEMCAD 1602 study. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, **72**(4): 827-840
- [73] Uyl-de Groot C A, Vermorken J B, Hanna M G, *et al.* Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits. *Vaccine*, 2005, **23**(17/18): 2379-2387
- [74] Yarchoan M, Huang C Y, Zhu Q, *et al.* A phase 2 study of GVAX colon vaccine with cyclophosphamide and pembrolizumab in patients with mismatch repair proficient advanced colorectal cancer. *Cancer Med*, 2020, **9**(4): 1485-1494
- [75] Bever K M, Thomas D L, Zhang J, *et al.* A feasibility study of combined epigenetic and vaccine therapy in advanced colorectal cancer with pharmacodynamic endpoint. *Clin Epigenetics*, 2021, **13**(1): 25
- [76] Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, *et al.* A phase II study of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line therapy for advanced colorectal cancer (FXV study). *J Transl Med*, 2014, **12**: 108
- [77] Hubbard J M, Tóke E R, Moretto R, *et al.* Safety and activity of PolyPEPI1018 combined with maintenance therapy in metastatic colorectal cancer: an open-label, multicenter, phase Ib study. *Clin Cancer Res*, 2022, **28**(13): 2818-2829
- [78] Yu Y J, Shan N, Li L Y, *et al.* Preliminary clinical study of personalized neoantigen vaccine therapy for microsatellite stability (MSS) -advanced colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, **72**(7): 2045-2056
- [79] Ye T, Li F, Ma G, *et al.* Enhancing therapeutic performance of personalized cancer vaccine via delivery vectors. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **177**: 113927
- [80] Redman J M, Tsai Y T, Weinberg B A, *et al.* A randomized phase II trial of mFOLFOX6 + bevacizumab alone or with AdCEA vaccine + avelumab immunotherapy for untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 2022, **27**(3): 198-209
- [81] Ding Y D, Shu L Z, He R S, *et al.* *Listeria monocytogenes*: a promising vector for tumor immunotherapy. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1278011
- [82] Chen H, Zhu Y, Zhang C, *et al.* Engineered bacteria in tumor immunotherapy. *Cancer Lett*, 2024, **589**: 216817
- [83] Han J, Zhang B, Zheng S, *et al.* The progress and prospects of immune cell therapy for the treatment of cancer. *Cell Transplant*, 2024, **33**: 9636897241231892
- [84] Jiang J, Shu W, Yao Q. Research advances on TIL therapy for colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03530-4>
- [85] Ten Ham R M T, Rohaan M W, Jedema I, *et al.* Cost-effectiveness of treating advanced melanoma with tumor-infiltrating lymphocytes based on an international randomized phase 3 clinical

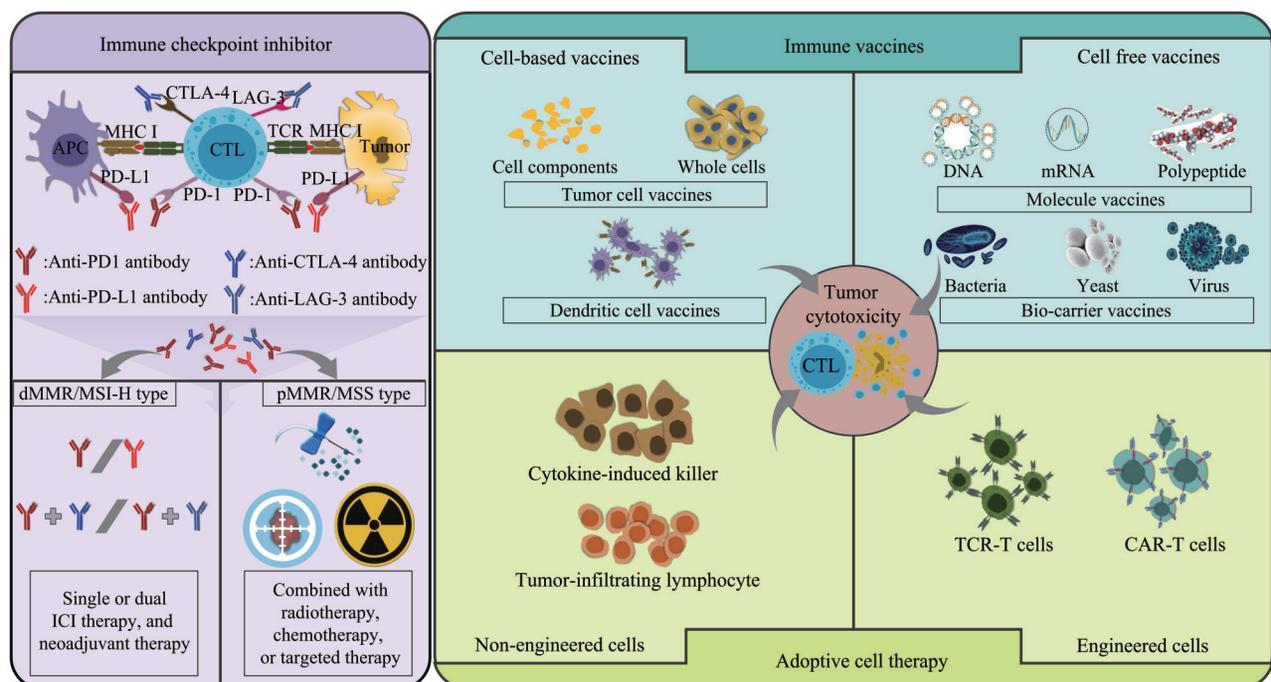
- trial. *J Immunother Cancer*, 2024, **12**(3): e008372
- [86] Zhen Y H, Liu X H, Yang Y, *et al.* Phase I/II study of adjuvant immunotherapy with sentinel lymph node T lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, **64**(9): 1083-1093
- [87] Tran E, Robbins P F, Lu Y C, *et al.* T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med*, 2016, **375**(23): 2255-2262
- [88] Fayyaz F, Yazdanpanah N, Rezaei N. Cytokine-induced killer cells mediated pathways in the treatment of colorectal cancer. *Cell Commun Signal*, 2022, **20**(1): 41
- [89] Ying Li C M, Li R, Drew P, *et al.* Clinical application of cytokine-induced killer (CIK) cell therapy in colorectal cancer: current strategies and future challenges. *Cancer Treat Rev*, 2024, **122**: 102665
- [90] Li C M Y, Tomita Y, Dhakal B, *et al.* Use of cytokine-induced killer cell therapy in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*, 2023, **11**(4): e006764
- [91] Wang S, Wang X, Zhou X, *et al.* DC-CIK as a widely applicable cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, **20**(6): 601-607
- [92] Chang S C, Ke T W, Chen W T, *et al.* Effect of autologous dendritic cell cytokine-induced killer on refractory metastatic colorectal cancer: a matched case-control comparative study. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1329615
- [93] Pan Q Z, Zhao J J, Liu L, *et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 79
- [94] Zhang P, Zhang G, Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *J Hematol Oncol*, 2023, **16**(1): 97
- [95] Zhang T, Tai Z, Miao F, *et al.* Adoptive cell therapy for solid tumors beyond CAR-T: current challenges and emerging therapeutic advances. *J Control Release*, 2024, **368**: 372-396
- [96] Cappell K M, Kochenderfer J N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, **20**(6): 359-371
- [97] Ghazi B, El Ghanmi A, Kandoussi S, *et al.* CAR T-cells for colorectal cancer immunotherapy: ready to go?. *Front Immunol*, 2022, **13**: 978195
- [98] Aparicio C, Belder M, Enríquez L, *et al.* Cell therapy for colorectal cancer: the promise of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11781
- [99] Zhang C, Wang Z, Yang Z, *et al.* Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA<sup>+</sup> metastatic colorectal cancers. *Mol Ther*, 2017, **25**(5): 1248-1258
- [100] Prenen H, Dekervel J, Hendlisz A, *et al.* Updated data from alloSHRINK phase I first-in-human study evaluating CYAD-101, an innovative non-gene edited allogeneic CAR-T in mCRC. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(3\_suppl): 74
- [101] Qi C, Liu C, Li J, *et al.* Phase I study of GUCY2C CAR-T therapy IM96 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(16\_suppl): 2518
- [102] Baulu E, Gardet C, Chuvin N, *et al.* TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: state of the art and perspectives. *Sci Adv*, 2023, **9**(7): eadf3700
- [103] Xu R, Du S, Zhu J, *et al.* Neoantigen-targeted TCR-T cell therapy for solid tumors: how far from clinical application. *Cancer Lett*, 2022, **546**: 215840
- [104] Parkhurst M R, Yang J C, Langan R C, *et al.* T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther*, 2011, **19**(3): 620-626
- [105] Maggadottir S M, Dueland S, Mensali N, *et al.* Transient TCR-based T cell therapy in a patient with advanced treatment-resistant MSI-high colorectal cancer. *Mol Ther*, 2024, **32**(6): 2021-2029

## Immunotherapy for Colorectal Cancer\*

XU Hao-Ran\*\*, ZHAO Xiao-Yi\*\*, NIE He, WANG Hui, ZHANG Qing-Lin\*\*\*, ZHAN Qiang\*\*\*

(Departments of Gastroenterology, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi People's Hospital, Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Jiangsu Branch of the National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Wuxi 214023, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Improving the prognosis of patients with colorectal cancer (CRC) holds important clinical and social significance. Immunotherapy is an emerging therapy approach for cancers, which mainly include immune checkpoint inhibitors (ICI), immune vaccine and adoptive cell therapy. ICI have achieved good clinical translation in treatment of metastatic CRC with deficient DNA mismatch repair/high microsatellite instability (dMMR/MSI-H) status. The application of some ICI, such as PD-1 inhibitors pembrolizumab and nivolumab, in this type patients have been approved by the FDA. In addition, numerous positive results are acquired in clinical trials of neoadjuvant therapy for resectable dMMR/MSI-H CRC. These results greatly bolstered the exploration

\* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20231146) and General Program of Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University (WMCG202326).

\*\* These authors contributed equally to this work.

\*\*\* Corresponding author.

ZHANG Qing-Lin. Tel: 86-15358011815, E-mail: zhang517068@126.com

ZHAN Qiang. Tel: 86-13358111976, E-mail: ryzhanqiang@163.com

Received: July 1, 2024 Accepted: August 19, 2024

enthusiasm of CRC immunotherapy. However, the proficient DNA mismatch repair/microsatellite stability (pMMR/MSS) CRC, which accounting for the vast majority in related patients, hardly benefit from ICI therapy. Various combination strategies, mainly including ICI combined with traditional chemotherapy, radiotherapy, or targeted therapy, have been attempted to alter the “cold tumors” microenvironment characteristics of pMMR/MSS CRC in clinical trials, whereas no breakthrough results were reached. Theoretically, tumor vaccines are ideal choice to break down the barrier of insufficient immune infiltration in solid tumors. However, the outcomes of related clinical trials in CRC patents are not satisfactory, and partially due to the weak specificity of the applied tumor-associated antigens. Clinical studies of adoptive cell therapy in CRC are also actively underway. The favorable efficacy of tumor-infiltrating lymphocyte, cytokine-induced killer (CIK) and dendritic cell-CIK in CRC have been confirmed, while the CAR-T and TCR-T therapies need more exploration based on screening more suitable antigens and optimizing engineering design. In this review, we made a summary based on the mainline of clinical studies related to diverse immunotherapies, so as to clarify the progress of CRC immunotherapy and provide bases for exploration of better treatment options.

**Key words** colorectal cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune vaccines, adoptive cell therapy

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0286