

放射治疗联合免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌的研究进展

杨潇^{1,2}, 孙婉君³, 张恒³, 王辉^{3*}

1.天津市人民医院(南开大学第一附属医院) 消化内科2(内镜诊疗中心), 天津 300121

2.南开大学医学院, 天津 300071

3.天津市人民医院(南开大学第一附属医院) 肿瘤诊疗中心, 天津 300121

【摘要】 放射治疗不仅可以直接杀伤肿瘤细胞,还可诱导免疫原性细胞死亡、激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子通路并重塑肿瘤微环境,从而启动和放大抗肿瘤免疫效应。免疫检查点抑制剂则可解除T细胞功能抑制。二者联合治疗结直肠癌显示出“1+1>2”的协同效应。本文梳理了联合治疗的作用机制、转化研究进展和临床证据,重点讨论高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)与微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)/错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)亚型差异、剂量分割模式以及生物标志物预测价值,并总结远隔效应和毒性管理策略,为优化结直肠癌综合治疗提供参考。

【关键词】 结直肠癌; 放射治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤微环境

Research progress on radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors for the treatment of colorectal cancer

Yang Xiao^{1,2}, Sun Wanjun³, Zhang Heng³, Wang Hui^{3*}

1.Department of Gastroenterology II (Endoscopy Center), Tianjin Union Medical Center, the First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China

2.Medicine School, Nankai University, Tianjin 300071, China

3.Department of Oncology, Tianjin Union Medical Center, the First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China

*Corresponding author: Wang Hui, E-mail: wanghui2@umc.net.cn

【Abstract】 Radiotherapy causes direct DNA damage and elicits immunogenic cell death, activates the cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) pathway, and remodels the tumor microenvironment, thereby priming systemic anti-tumor immunity. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) release inhibitory signals on cytotoxic T cells. Mounting evidence demonstrates a synergistic "1+1 >2" interaction between these modalities in colorectal cancer. This review summarizes the mechanistic rationale, translational innovations, and clinical progress of combining radiotherapy with ICIs for colorectal cancer. The article also highlights the divergent responses of microsatellite instability-high (MSI-H)/deficient mismatch repair (dMMR) versus microsatellite stability (MSS)/proficient mismatch repair (pMMR) tumours, discusses the impact of dose fractionation, identifies emerging predictive biomarkers, and outlines approaches to harness abscopal effects while mitigating toxicity. Practical recommendations for patient selection, radiotherapy planning, and combination sequencing are proposed to maximise therapeutic gain in colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Radiotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Tumor microenvironment

基金项目:天津市医学重点学科建设资助(TJYXZDXK-3-003A-5)

*通信作者:王辉, E-mail: wanghui2@umc.net.cn

结直肠癌是全球高发且死亡率仅次于肺癌的恶性肿瘤。根据2020年全球癌症统计数据,结直肠癌的发病率位居第三(约占所有新发癌症的10%),死亡率位居第二(约占9.4%)^[1]。我国形势同样严峻:2020年新发病例约55.5万,死亡病例约28.6万,发病率居国内恶性肿瘤第二,死亡率位居第五^[2]。随着人口老龄化及筛查普及,结直肠癌发病率呈上升趋势,发病年龄呈年轻化趋势。虽然患者的整体预后较以往改善,但局部晚期和转移性结直肠癌的治疗仍面临巨大挑战。本文从作用机制和临床研究等方面综述放射治疗(简称放疗)联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在结直肠癌治疗中的进展。

1 结直肠癌的现行治疗策略

早期结直肠癌的治疗主要依赖根治性手术;Ⅱ~Ⅲ期结肠癌在手术后加用辅助化疗,可显著降低复发风险。对于局部晚期直肠癌,标准方案为新辅助同步放化疗(放疗+氟尿嘧啶类化疗),旨在缩小肿瘤、提高保肛率,随后行手术切除并辅以术后辅助治疗^[3]。这一系列综合措施显著提升了肿瘤的局部控制率。然而,一旦出现远处转移(Ⅳ期),治疗重心需转向全身治疗。常见方案是在氟尿嘧啶、奥沙利铂或伊立替康等化学治疗(简称化疗)基础上联合分子靶向药物,如抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的贝伐珠单抗或抗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的西妥昔单抗。尽管疗效有所改善,转移性结直肠癌的5年生存率仍不足15%^[4]。即便对少数寡转移(限于肝、肺等)患者采取积极局部手术、消融或立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT),其长期生存仍不尽理想。此外,传统细胞毒性化疗和放疗常伴随显著不良反应,如奥沙利铂可导致累积性外周神经病变,盆腔放疗易引发胃肠功能障碍等。耐药问题亦日益突出:约半数转移性结直肠癌对氟尿嘧啶初始耐药,40%~50%直肠癌对标准新辅助放疗无显著反应^[5]。上述因素共同造成局部晚期及转移性结直肠癌治疗反应有限、毒性累积,亟需新的治疗策略以提高疗效并降低不良反应。

免疫疗法的兴起为结直肠癌治疗带来新曙光。程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)及程序性死亡受体配体1(programmed death-

ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4)抑制剂作为目前最常用的ICIs,可解除肿瘤对T细胞的免疫抑制^[6]。然而,结直肠癌对ICIs的疗效呈明显分化:在结直肠癌中占比约为15%的高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)亚型对PD-1抑制剂反应显著,而占85%的微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)/错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)亚型对免疫单药几乎无应答。帕博利珠单抗治疗dMMR转移性结直肠癌的客观缓解率约33%,而pMMR患者几乎完全无缓解^[7]。ICIs在敏感人群中的成功,使其成为继手术、化疗、放疗后的“第四支柱”。基于此背景,研究者正积极探索放疗与ICIs的协同策略以改善结直肠癌患者的生存获益^[8]。

2 放疗与免疫检查点抑制剂协同的抗肿瘤机制

放疗对肿瘤的影响不仅限于直接杀伤肿瘤细胞,也包括诱导一系列免疫相关效应。当放疗遇上免疫治疗,两者独特的作用机制可能产生“1+1>2”的协同增强效果。放疗联合ICIs的分子机制主要包括免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)、环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路激活、DNA损伤诱导的PD-L1上调、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)重塑以及远隔效应等。

2.1 免疫原性细胞死亡与先天免疫激活

作为一种以DNA断裂为主要杀伤方式的局部治疗,放疗不仅直接摧毁肿瘤细胞,还能诱导部分细胞进入ICD程序。ICD的发生伴随着一系列信号的释放:暴露于细胞膜表面的钙网蛋白向巨噬细胞发出识别信号,细胞外的ATP作为趋化因子牵引树突状细胞(dendritic cell, DC)聚集,高迁移率族蛋白B1释放并结合Toll样受体引发先天免疫。多重信号协同作用使肿瘤相关抗原得以被成熟DC有效呈递,从而招募并激活肿瘤特异性T细胞^[9]。可以说,放疗触发ICD的瞬间,便为全身抗肿瘤免疫奠定了基础,也为后续的ICIs治疗创造了有利的条件。

2.2 cGAS-STING-I型干扰素通路

胞质DNA传感通路cGAS-STING是先天免疫的关键枢纽。电离辐射导致大量双链DNA断裂,碎片逸出细胞核后被cGAS识别并合成第二信使cGAMP,激活STING后招募TANK结合激酶1-干扰素调节因子3轴,驱动I型干扰素等促炎性细胞因子表达,并增强抗原呈递与T细胞启动。动物实验已证明,缺失STING的肿瘤几乎无法获得放疗诱导的免疫反应^[10]。因此,cGAS-STING的激活是放疗与ICIs协同的核心机制之一。

2.3 放疗诱导的DNA损伤与肿瘤程序性死亡受体配体1上调

电离辐射在造成大规模DNA损伤、激活DNA损伤应答信号的同时,也引发了肿瘤细胞的一系列应激反应,其中包括细胞表面PD-L1表达的显著提升^[11]。共济失调毛细血管扩张突变蛋白/核因子 κ B等通路可增强PD-L1基因的转录,而辐射对蛋白酶体降解的抑制又延长了PD-L1蛋白的半衰期,使得照射后的肿瘤细胞呈现显著增强的免疫抑制表型。氧化应激等附加因素同样被认为参与了这一调控过程。在肿瘤免疫反应当中,这种由放疗诱导的PD-L1高表达,是肿瘤细胞对放疗所激活免疫反应的负反馈,可显著削弱效应T细胞的杀伤活性。值得注意的是,肿瘤的内在信号也会介入调控,例如成纤维细胞生长因子受体2高表达可通过Janus激酶/信号转导与转录激活因子3轴进一步推动PD-L1上调^[12]。因此,在放疗基础上加入PD-1/PD-L1抑制剂,有望切断这一路径依赖的免疫负向调控,从而放大放疗的抗肿瘤免疫效应。

2.4 肿瘤微环境重塑与免疫敏感性

TME由肿瘤细胞、基质、血管以及浸润免疫细胞等多组分构成,其动态变化决定了肿瘤对治疗的反应。对于大多数MSS型结直肠癌而言,TME往往呈现免疫“冷”特征:效应T细胞稀少而抑制性细胞占优,这也是ICIs疗效受限的关键因素^[13]。放疗能在多个层面改写这一局面:一方面,ICD与STING途径释放的大量损伤相关分子模式与I型干扰素,可促进DC成熟和T细胞招募,引发抗原特异性免疫;另一方面,辐射可降低肿瘤高内压、改善血管通透性并上调黏附分子,为T细胞深入肿瘤创造“通道”。此外,放疗还能调控免疫细胞谱系的平衡:减少调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)

与髓系抑制细胞,提升自然杀伤细胞及M1型巨噬细胞活性,使TME由“冷”转“热”。当然,辐射可能会导致新的抑制因子产生,如肿瘤相关成纤维细胞分泌的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),提示放疗对TME的影响是多方面的^[14]。总体而言,更精准地借助放疗重塑TME,以提高肿瘤对ICIs的敏感性,是放疗-免疫联合策略奏效的核心原理之一。

2.5 远隔效应的诱导

远隔效应是指对局部肿瘤实施放疗后,机体未受照射的远处病灶亦同步缩小甚至消退的现象。随着ICIs进入临床,远隔效应的检出率显著提升,引起肿瘤放射学与免疫学研究者的广泛关注。远隔效应本质上被视为放疗诱导的抗肿瘤免疫在全身范围内扩散的结果,尤其依赖T细胞介导的应答。近年来的研究梳理了其分子机制与强化策略,例如优化剂量分割、配合免疫佐剂等,均有望提升远隔效应的发生率,从而让患者获得系统性受益^[15]。远隔效应的存在,为“放疗+免疫”奠定了坚实的生物学基础,使局部放疗可被重塑为全身性的免疫治疗。

从整体机制来看,放疗与ICIs联合应用能起到优势互补的效果:前者释放肿瘤抗原并提供先天免疫刺激,把“冷”肿瘤加热;后者解除免疫负向调控,使活化的T细胞火力全开。二者协同有望产生“1+1>2”的效应,这种联合应用亦被形象地称为将放疗转化为“原位疫苗”。然而,在实际应用中,仍需关注放疗触发的免疫负反馈(如PD-L1上调)以及其他抑制因素。通过与ICIs的联合,这些障碍可被部分克服,从而使放疗引发的抗肿瘤免疫得以持续和加强。

3 放疗-免疫联合治疗的转化研究进展

随着对放疗-免疫相互作用机制认识的加深,多种新技术正被用于优化结直肠癌放疗与ICIs的联合方案。下面将围绕当前正在积极探索的策略,探讨其实验依据及面临的问题。

3.1 纳米放射增敏剂

纳米载体可以提升放射增敏剂或化疗药物在肿瘤组织中的停留时间与浓度,从而增强DNA损伤与ICD。例如,负载伊立替康的纳米粒在小鼠模型中提高了放疗后肿瘤对ICIs的应答,且未观察到额外的正常组织毒性,但其递送效率、靶向特异

性与长期安全性仍需在临床研究中验证^[16]。

3.2 FLASH 放疗

超高剂量率 FLASH 放疗是指以 ≥ 40 Gy/s 的剂量率在极短时间内完成照射的方法。动物实验显示,与常规剂量率照射相比,FLASH 放疗可减少正常组织损伤,同时维持肿瘤控制,其原理可能与瞬时氧剥夺和自由基反应动力学改变有关^[17]。初步数据提示 FLASH 放疗与 PD-1 抑制剂联用可加强抗肿瘤免疫,但剂量分布均匀性、设备标准化和机制解释问题仍有待解决^[17]。

3.3 个体化超分割立体定向自适应放疗

个体化超分割立体定向自适应放疗(personalized ultrafractionated stereotactic adaptive radiotherapy, PULSAR)在整个治疗周期内给予少数高剂量脉冲,间隔数周,并依据影像学或生物标志物进行适应性调整。间隔期为 T 细胞增殖与效应发挥提供了时间窗口,后续脉冲可再次诱导抗原释放并强化免疫反应^[18]。相关的临床试验正在设计阶段,以评估 PULSAR 与 ICI 在直肠癌等实体瘤中的协同效果。

3.4 靶向 STING 通路负调控因子

STING 信号对放射诱导的先天免疫激活至关重要,但外源性 cGAMP 可被外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, ENPP1) 等酶快速水解。小分子 ENPP1 抑制剂(如 ISM5939)在联合放疗和 PD-1 抑制剂的动物模型中提升了 T 细胞介导的肿瘤清除效率,并已进入临床早期研究阶段^[19]。其他抑制环节(如抗酒石酸酸性磷酸酶 5、巨噬细胞表达基因 1 蛋白等)也在药物筛选阶段。将 STING 激动剂与负调控因子抑制剂整合至放疗+ICI 方案,有望增强系统性免疫效应。

纳米增敏、FLASH 放疗、PULSAR 以及 STING 通路调控分别从药物递送、物理剂量、时间分布和信号调节等角度对放射-免疫联合治疗进行优化。这些策略已在不同层面的实验和早期临床研究中显示出提高疗效、减少不良反应的潜力,后续需通过系统性试验验证其安全性、可行性与实际获益。

4 放射-免疫联合治疗的临床研究进展

近年来,多项临床试验在不同结直肠癌患者中评估了放疗与 ICI 的协同效应及安全性^[20]。对于 MSI-H/dMMR 患者,研究者在既定免疫方案中加

入放疗,旨在进一步提升完全缓解率并清除微小残留病灶;而在占多数的 MSS/pMMR 患者中,各类组合策略则意在突破免疫治疗疗效受限的瓶颈。

4.1 MSI-H/dMMR 亚型

在 MSI-H/dMMR 转移性结直肠癌中,PD-1 抑制剂(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)±CTLA-4 抑制剂(伊匹木单抗)已成为标准一线治疗,其与化疗相比可显著改善疗效并减少 ≥ 3 级不良反应。例如 III 期 KEYNOTE-177 研究显示,帕博利珠单抗一线治疗 MSI-H 转移性结直肠癌的中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期为 16.5 个月,几乎是化疗的 2 倍(8.2 个月),且严重不良反应明显减少^[21]。在此背景下,放疗主要发挥作用的场景包括局部进展期直肠癌的新辅助治疗阶段,以及对 ICI 治疗后残留的孤立病灶进行补救性消融。

对于 II~III 期 dMMR 直肠癌,传统同步放化疗的疗效欠佳。2022 年美国临床肿瘤学会报道的开创性 II 期研究采用新辅助 PD-1 抑制剂多塔利单抗单药治疗,所有 12 例患者均达到临床完全缓解,无需放疗或手术,且未见严重不良反应^[22]。尽管结果令人振奋,但因样本量有限、随访尚短,长期治愈率仍有待验证。当前,在免疫新辅助治疗后若仍有可测肿瘤残留,补充放疗或手术仍被视为稳妥策略。

日本 VOLTAGE-A 研究在标准新辅助放化疗后序贯纳武利尤单抗,在 5 例 dMMR 直肠癌患者中取得 60% 的病理完全缓解率,高于既往 ICI 的单药数据^[23]。此外,MSI 队列的病理完全缓解率亦达 30%(11/37),提示放化疗+ICI 序贯策略具备协同潜力。未来,放疗联合 CTLA-4 阻断等方案有望在 dMMR 患者中彻底清除微小残留病灶,进一步提高治愈率。这些前瞻性探索正逐步勾勒出“个体化免疫+精准放疗”在 dMMR 结直肠癌中的应用蓝图。

4.2 MSS/pMMR 亚型患者

在结直肠癌患者中,绝大多数肿瘤为 MSS 或 pMMR。这类患者对 ICI 单药几乎无反应,因此有关放疗与免疫联合治疗的研究格外引人关注。已有多项 II 期临床试验提供了初步证据,并围绕放疗剂量、分割方式与给药时序探讨了如何最大化免疫激活效应。

4.2.1 转移性结直肠癌

过去 ICI 对转移性 MSS 结直肠癌几乎无疗

效,但放疗的加入有可能改变这一局面。几项Ⅱ期研究提供了初步证据。Segal等^[24]开展的一项单臂研究纳入24例pMMR的转移性结直肠癌患者,先对1个转移灶给予8 Gy×3次局部照射,再联合PD-L1抑制剂度伐利尤单抗及CTLA-4抑制剂替西木单抗治疗,结果显示尽管观察到转移灶缩小,但无患者达到完全缓解或部分缓解。外周血分析显示,取得缓解者体内活化CD8⁺T细胞比例明显上升,提示放疗能启动系统性T细胞应答。Parikh等^[25]随后报道的随机Ⅱ期试验再次验证了这种“放疗-双重阻断”设计。在完成放疗的27例MSS患者中,疾病控制率达25%,其中约1/5的患者PFS期超过1年。放疗联合免疫治疗的疗效显著优于单用免疫治疗,延缓了疾病进展,具体体现为客观缓解率由0提升至15%。肿瘤活检显示,联合治疗后效应性T细胞浸润增强并伴随干扰素相关基因上调,且这些免疫改变与未照射病灶的坏死程度相关,佐证了放疗在诱导抗肿瘤免疫中的关键作用。为评估放疗分割方式的影响,Monjazeb等^[26]设计了一项随机Ⅱ期研究,将8 Gy×3次的中等剂量分割与0.5 Gy×16次的超低剂量分割进行对比。两组均联合阿替利珠单抗和伊匹木单抗,但未观察到客观缓解,最佳疗效多为疾病稳定。即便如此,免疫组织化学检测仍显示CD8⁺T细胞和干扰素- γ 信号普遍上调,说明不同剂量率的放疗均可增强TME的免疫活性,而将这一生物学效应转化为影像学缓解,或许需要更长的随访时间、优化剂量-时序方案,或与其他免疫调节策略联用。Levy等^[27]研究显示,SBRT+阿替利珠单抗方案在以MSS为主的晚期结直肠癌中的客观缓解率为4.8%(3/62),疾病控制率为19%,中位PFS期为2.2个月,中位总生存期为7.9个月。尽管整体PFS与总生存改善有限,但该方案总体安全,并为少数患者带来长期疾病控制。免疫组学分析揭示基线PD-L1/干扰素调节因子1高表达及放疗诱导的免疫重塑与临床获益相关,为后续筛选生物标志物和优化放疗-免疫联合治疗策略提供了依据。

综上,放疗能够在MSS/pMMR结直肠癌中诱发可测量的免疫激活,并为部分患者带来临床获益,但要在更大人群中实现持久且显著的肿瘤缩小,仍需在放疗分割、联合药物及序贯方案等方面优化。

4.2.2 局部晚期直肠癌

在MSS/pMMR局部晚期直肠癌(Ⅱ~Ⅲ期)

中,经典的新辅助方案(长程或短程放疗联合氟尿嘧啶类化疗)能够带来10%~20%的病理完全缓解。借鉴MSI-H/dMMR患者的成功经验,研究者尝试在这一亚型中加入ICIs,希望提升病理完全缓解率并改善手术相关结局。已有的几项Ⅱ期试验显示,这一策略总体上具有可行性但结果并不完全一致^[28]。

TORCH多中心、开放标签随机Ⅱ期研究针对MSS/pMMR局部晚期直肠癌,评估了在全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)中引入PD-1抑制剂特瑞普利单抗的价值^[29]。在MSS/pMMR直肠癌患者中,放疗诱导或后置的免疫-TNT均显著提高了完全缓解率,并使器官保留成为现实可行的策略;短程放疗联合免疫化疗的序贯模式在疗效与安全性上略占优势,为未来的临床验证奠定了基础。

AVANA研究将PD-L1抑制剂阿维鲁单抗纳入同步放化疗,病理完全缓解率提升至23%,高于历史对照^[30]。在VOLTAGE-A研究中,标准放化疗后序贯纳武利尤单抗,MSS患者的病理完全缓解率达30%,而dMMR患者高达60%^[23]。国内一项Ⅱ期试验采用短程放疗+XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)化疗后序贯卡瑞利珠单抗,在26例可评估病例中,总体病理完全缓解率为48.1%,其中MSS患者为46.2%,超出传统短程放疗-化疗方案约20%的水平^[31]。Shamseddine等^[32-33]的研究使用6个周期短程放疗25 Gy/5次联合mFOLFOX6(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)以及阿维鲁单抗,在MSS直肠癌这一传统免疫“冷”肿瘤中,通过短程放疗预激+化疗+PD-L1抑制,达到近40%的病理完全缓解率,支持了“放疗增敏-化疗巩固-免疫清扫”的新辅助路径。

然而,并非所有研究都观察到明确获益。NRG-GI002随机Ⅱ期试验比较了TNT±PD-1抑制剂帕博利珠单抗的疗效,两组病理完全缓解率分别为31.9%和29.4%($P=0.75$)^[34]。这一结果提示,ICIs能否在新辅助阶段带来额外价值,可能取决于患者筛选、肿瘤分子特征、放疗时序及治疗强度等因素。

总体而言,ICIs的引入在部分MSS/pMMR患者中提高了组织学缓解率,为器官保留和长期生存带来新的可能,但疗效的异质性仍需通过更大规模、设计更严谨的Ⅲ期研究来阐明,以明确最佳

获益人群、放疗分割与给药顺序等关键参数。

5 疗效与不良反应预测的生物标志物

放射-免疫联合治疗的获益具有明显人群差异,且不良反应也因个体而异。如何在治疗前或治疗早期就识别出最可能获益,同时不良反应可控的患者,是当前研究的重点。

5.1 肿瘤突变负荷

肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)反映新生抗原数量,是免疫治疗反应性的经典指标。MSI-H/dMMR 肿瘤普遍 TMB 高,对 ICI 敏感;而大多数 MSS/pMMR 肿瘤的 TMB 较低,对单药免疫治疗不应答。然而,近期资料显示,少数基线 TMB 较高的 MSS 直肠癌患者在放疗联合 ICI 后可获得显著病理缓解^[31]。这提示 TMB 有助于从 MSS 患者中筛选出潜在获益者,未来,随着高通量测序与人工智能算法的结合,更精细的突变谱评分可能为放射-免疫联合治疗提供更精确的患者选择依据。

5.2 程序性死亡受体配体 1 表达水平

PD-L1 作为免疫逃逸关键分子,其表达量被认为与 ICI 的疗效相关。在新辅助放化疗+ICI 研究中,肿瘤细胞 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者往往具有更高病理完全缓解率,但结直肠癌整体 PD-L1 阳性比例有限,且结果存在研究间差异。另外,放疗可上调 PD-L1 表达,使动态监测放疗过程中 PD-L1 的表达水平成为潜在研究方向^[35]。目前证据仍不足以将 PD-L1 单独作为放射-免疫联合治疗的决策依据,需结合其他生物标志物综合判断。

5.3 肿瘤浸润淋巴细胞与免疫评分

基线 TME 中的 T 细胞浸润度与治疗反应密切相关。CD3⁺/CD8⁺ T 细胞丰富且活化表型显著时,患者达到病理完全缓解的概率明显增加;而 Treg 优势则提示预后不佳。免疫评分通过量化 T 细胞浸润,已在结肠癌中确立了预后预测价值,近期亦被用于预测直肠癌新辅助放化疗联合 ICI 的疗效,高免疫评分与更显著的肿瘤降期相关^[36]。活检样本中的免疫评分还被用于挑选可行“等待观察”策略的患者,显示出良好的应用前景。

5.4 肠道菌群

肠道微生物群在调控宿主免疫以及肿瘤治疗反应中的作用正逐渐显现。队列研究显示,双歧杆菌属等共生菌的富集与 ICI 疗效增强相关,而粪

肠球菌等条件致病菌的高丰度则可能加剧放射性肠炎并削弱抗肿瘤效应^[37]。放疗本身可改变肠道屏障通透性与菌群结构,进而影响全身免疫状态。因此,菌群已被视为放射增敏及免疫应答的重要调节因子。在小鼠结直肠癌模型中,补充益生菌或粪菌移植可抑制肿瘤生长并提高放疗-ICI 联合策略的疗效,相反,去除关键共生菌则会降低治疗反应^[38]。目前的早期临床研究正探索益生菌制剂或粪菌移植在减少放疗-ICI 联合治疗不良反应的同时增强免疫效应的可行性。由于人群间菌群差异显著且干预后菌群的定植稳定性有限,实现精准、可重复的菌群调控仍面临挑战,但该方向为个体化放射-免疫联合治疗提供了新的干预靶点。

5.5 多组学综合预测

单一生物标志物难以全面反映放射-免疫联合治疗的复杂反应模式。通过整合基因组、转录组、蛋白组、代谢组、免疫组乃至肠道菌群等多维数据,采用机器学习算法构建综合预测模型,正在成为精准医学的发展趋势。已有研究将突变谱、免疫浸润特征及菌群组成纳入模型,对结直肠癌患者接受 PD-1 抑制剂的疗效进行了前瞻性预测,并获得较高的敏感度与特异度^[39]。若将此类模型扩展到放疗联合 ICI 场景,并结合放疗剂量、分割方式与时序等变量,或能在治疗前就识别出最可能获益且不良反应风险可控的个体,从而实现真正意义上的精准放射-免疫联合治疗。

6 联合治疗的安全性

放疗联合 ICI 尚未出现全新的、难以控制的严重不良反应;联合治疗中 3~4 级不良反应的发生率大体与单独放疗或单纯免疫治疗相当^[40]。然而,2 种治疗方式的不良反应谱存在叠加甚至相互促进的可能,必须在真实世界应用中保持警惕^[41]。盆腔放疗常见的放射性肠炎与 ICI 诱发的免疫性肠炎临床表现相似;照射肺野时,放射性肺炎与免疫相关性肺炎也难以区分。对这类重叠不良反应,需建立密切的症状和实验室指标监测体系,做到早发现、早干预^[40]。

现有临床资料显示,放疗联合 ICI 的不良反应整体可控,但前提是建立系统化的风险评估与动态监测机制,力求早期捕捉不良反应信号。多数免疫相关不良反应在用药后的数周至数月内出现^[42],放疗诱导的急性损伤通常更早,因此多学科团队

必须保持高警觉,及时沟通并更新治疗决策。

7 结论与展望

放疗联合 ICI 正成为结直肠癌领域的重要研究方向。前临床与临床证据显示,放疗可通过促进肿瘤抗原暴露、增强抗原呈递和改变 TME,协同 ICI 激活系统性免疫,从而把局部治疗延伸为全身效应并产生“原位疫苗”现象。对于 MSI-H/dMMR 亚型,ICI 单药已高度有效,放疗的加入主要用于提高完全缓解率或清除残留病灶;而在占多数的 MSS/pMMR 患者中,放疗有望提高肿瘤的免疫原性,部分弥补先天耐受所致的低反应性。尽管当前临床研究结果并不一致,整体趋势仍显示,联合策略可在新辅助场景显著提高病理缓解率,并为个别免疫抵抗病例带来逆转希望。

要使放射-免疫联合治疗真正成为常规方案,仍有数个关键问题待解决。①剂量分割与时序优化:放疗如何在剂量、分割和给药时序上与 ICI 最佳匹配,以最大化免疫激活效应同时避免互相干扰,是后续研究的核心。②可靠的生物标志物:需要建立并验证多维度预测模型(突变负荷、免疫浸润、菌群特征、代谢组学等),以识别最可能获益的亚群并及时调整高风险患者的治疗策略。③不良反应监控与干预:在疗效-安全之间取得平衡不仅依赖标准化监测,还可能需要辅助手段(如菌群调控、免疫调节剂预防特定器官损伤)。

多项随机 III 期试验正在进行中,预计将为放疗联合 ICI 在结直肠癌中的定位提供高级别证据。若取得阳性结果,联合方案有望被纳入未来指南。展望未来,技术的进步与药物的研发将推动这一策略持续演化:放疗技术如超高剂量率 FLASH 放疗、间歇式 PULSAR 等新模式有望扩大治疗窗,减少正常组织损伤并保留免疫功能;新型免疫调控剂如 STING 激动剂、TGF- β 或腺苷通路抑制剂等可与现有 ICI 及放疗形成协同;多组学驱动的精准医疗如整合基因组、转录组、蛋白组、代谢组和菌群数据的人工智能模型,将帮助预测个体对放疗、免疫治疗及其联合治疗的敏感性并制定最佳方案。伴随着研究的开展及相关成果的转化应用,放射-免疫联合治疗有望显著改善结直肠癌患者的长期生存并提升生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

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] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47–53.
- [3] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(3): 177–206.
- [4] BILLER LH, SCHRAG D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review [J]. JAMA, 2021, 325(7): 669–685.
- [5] LI J, HUANG X, GAO P, et al. Survival landscape of different tumor regression grades and pathologic complete response in rectal cancer after neoadjuvant therapy based on reconstructed individual patient data [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1214.
- [6] ZHANG Y, ZHANG Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 807–821.
- [7] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. Science, 2017, 357 (6349): 409–413.
- [8] LYNCH C, PITRODA SP, WEICHSELBAUM RR. Radiotherapy, immunity, and immune checkpoint inhibitors[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(8): e352–e362.
- [9] 肇伟奇, 许文婧, 王佩, 等. 肿瘤放疗联合免疫治疗之回顾与展望[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(9): 775–781.
- [10] TABAR MMM, FATHI M, KAZEMI F, et al. STING pathway as a cancer immunotherapy: Progress and challenges in activating anti-tumor immunity [J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 487.
- [11] YANG L, WEI W, YUAN X, et al. Targeting DNA Damage Repair to Enhance Antitumor Immunity in Radiotherapy: Mechanisms and Opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(8): 3743.
- [12] LI P, HUANG T, ZOU Q, et al. FGFR2 Promotes

- Expression of PD-L1 in Colorectal Cancer via the JAK/STAT3 Signaling Pathway [J]. *J Immunol*, 2019, 202(10): 3065–3075.
- [13] CHAKRABARTI S, HUEBNER LJ, FINNES HD, et al. Intratumoral CD3⁺ and CD8⁺ T-Cell Densities in Patients With DNA Mismatch Repair -Deficient Metastatic Colorectal Cancer Receiving Programmed Cell Death-1 Blockade[J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3: 1–7.
- [14] GUO S, YAO Y, TANG Y, et al. Radiation -induced tumor immune microenvironments and potential targets for combination therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 205.
- [15] PEVZNER AM, TSYGANOV MM, IBRAGIMOVA MK, et al. Abscopal effect in the radio and immunotherapy [J]. *Radiat Oncol J*, 2021, 39(4): 247–253.
- [16] WANG L, ZHANG T, ZHENG Y, et al. Combination of irinotecan silicasome nanoparticles with radiation therapy sensitizes immunotherapy by modulating the activation of the cGAS/STING pathway for colorectal cancer [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 23: 100809.
- [17] KIM JS, KIM HJ. FLASH radiotherapy: bridging revolutionary mechanisms and clinical frontiers in cancer treatment – a narrative review [J]. *Ewha Med J*, 2024, 47(4): e54.
- [18] MOORE C, HSU CC, CHEN W, et al. Personalized Ultrafractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy (PULSAR) in Preclinical Models Enhances Single-Agent Immune Checkpoint Blockade [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(5): 1306–1316.
- [19] PU C, CUI H, YU H, et al. Oral ENPP1 inhibitor designed using generative AI as next generation STING modulator for solid tumors [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4793.
- [20] 饶佳伟, 陈创奇. 晚期结直肠癌免疫治疗现状与挑战 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(3): 284–290.
- [21] ANDRE T, SHIU KK, KIM TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite -Instability -High Advanced Colorectal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207–2218.
- [22] 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.
- [23] BANDO H, TSUKADA Y, INAMORI K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1136–1146.
- [24] SEGAL NH, CERCEK A, KU G, et al. Phase II Single-arm Study of Durvalumab and Tremelimumab with Concurrent Radiotherapy in Patients with Mismatch Repair-proficient Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2200–2208.
- [25] PARIKH AR, SZABOLCS A, ALLEN JN, et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(11): 1124–1135.
- [26] MONJAZEB AM, GIOBBIE-HURDER A, LAKO A, et al. A Randomized Trial of Combined PD-L1 and CTLA-4 Inhibition with Targeted Low-Dose or Hypofractionated Radiation for Patients with Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2470–2480.
- [27] LEVY A, MOREL D, TEXIER M, et al. An international phase II trial and immune profiling of SBRT and atezolizumab in advanced pretreated colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 61.
- [28] 侯双双, 陈路锋, 张革红, 等. 局部进展期直肠癌新辅助放化疗联合免疫检查点抑制剂治疗的研究进展 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2024, 44(8): 718–724.
- [29] XIA F, WANG Y, WANG H, et al. Randomized Phase II Trial of Immunotherapy -Based Total Neoadjuvant Therapy for Proficient Mismatch Repair or Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer (TORCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(28): 3308–3318.
- [30] SALVATORE L, BENSI M, CORALLO S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 3511.
- [31] LIN Z, CAI M, ZHANG P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003554.
- [32] SHAMSEDDINE A, ZEIDAN YH, EL HUSSEINI Z, et al. Efficacy and safety -in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX -6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 233.
- [33] SHAMSEDDINE A, ZEIDAN YH, KREIDIEH M, et al. Short-course radiation followed by mFOLFOX -6 plus avelumab for locally -advanced rectal adenocarcinoma

- [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 831.
- [34] RAHMA OE, YOTHERS G, HONG TS, et al. NRG – GI002: A phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC)—Pembrolizumab experimental arm (EA) primary results[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl): 8.
- [35] TAKAHASHI H, WATANABE H, HASHIMURA M, et al. A combination of stromal PD–L1 and tumoral nuclear beta –catenin expression as an indicator of colorectal carcinoma progression and resistance to chemoradiotherapy in locally advanced rectal carcinoma [J]. J Pathol Clin Res, 2022, 8(5): 458–469.
- [36] EL SISSY C, KIRILOVSKY A, VAN DEN EYNDE M, et al. A Diagnostic Biopsy –Adapted Immunoscore Predicts Response to Neoadjuvant Treatment and Selects Patients with Rectal Cancer Eligible for a Watch –and –Wait Strategy [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (19): 5198 – 5207.
- [37] VAN DINGENEN L, SEGERS C, WOUTERS S, et al. Dissecting the role of the gut microbiome and fecal microbiota transplantation in radio – and immunotherapy treatment of colorectal cancer [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1298264.
- [38] SHI Y, ZHENG W, YANG K, et al. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47 –based immunotherapy via STING signaling [J]. J Exp Med, 2020, 217(5): e2019228.
- [39] ROELANDS J, KUPPEN PJK, AHMED EI, et al. An integrated tumor, immune and microbiome atlas of colon cancer[J]. Nat Med, 2023, 29(5): 1273–1286.
- [40] VERMA V, CUSHMAN TR, TANG C, et al. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations [J]. Adv Radiat Oncol, 2018, 3(4): 506–511.
- [41] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune – Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158–168.
- [42] ANSELL SM. Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: The Road Ahead [J]. Trends Immunol, 2019, 40(5): 380–386.

收稿日期:2025-07-13