

肠菌移植联合免疫检查点抑制剂在终末期恶性肿瘤患者治疗中的探索性研究

储云茜, 薛雅, 蒋华, 戚春建, 戴菡珏, 仙晴颖, 朱文字

南京医科大学附属常州市第二人民医院 肿瘤中心, 常州 213100, 江苏

摘要 **目的:**探讨对于多线抗肿瘤治疗失败合并恶液质的恶性肿瘤患者,予以肠菌移植联合免疫检查点抑制剂(ICIs)的疗效及安全性,探索患者血清免疫及肠道微生物环境的变化。**方法:**入组5例多线抗肿瘤治疗后失败的恶液质肿瘤患者,予以特瑞普利单抗联合肠菌移植治疗,每2~3周期进行疗效评估,观察患者不良反应并动态检测粪便16srRNA基因测序、血清免疫学指标。**结果:**除1名患者因入组时肿瘤负荷过大在移植2.5个月后死亡,其余4名患者的总生存期延长(7.4、8.3、28.5、52.3个月),1名肺腺癌颅内多发转移患者在肠菌移植后颅内转移病灶明显缩小,几乎消失。患者血清IL-2、IL-10、TGF- β 等指标随着移植时间的增长,先迅速升高后缓慢降低,最终高于移植前,有统计学差异。16srRNA基因测序发现移植后患者总体肠道菌群结构分布出现明显差异,并逐渐向健康移植的供体靠拢,普拉梭菌可能是该类患者免疫治疗的疗效预测标志物。所有患者未出现2级以上不良反应,安全性良好。**结论:**肠菌移植联合免疫治疗或可改善生活质量、血清免疫环境及肠道微生物构成,对生存预后带来积极影响,且安全可控,为终末期恶液质患者开拓新的治疗手段。

关键词 肠菌移植;免疫检查点抑制剂;多线治疗;恶性肿瘤

中图分类号: R73

2024-04-19 收稿 2024-06-07 修回

江苏省卫生健康委科研项目(ZD2022035);南京医科大学项目(NMUB20210052)

储云茜,女,硕士,住院医师,研究方向:各类肿瘤的诊疗与治疗。

E-mail: yunqianchunjm@126.com

朱文字,通信作者,男,硕士,副主任医师,研究方向:各类肿瘤的诊疗与治疗。

E-mail: wenyu.zhu@njmu.edu.cn

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2025)04-0509-08

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.04.009

以程序性死亡受体1/配体1(programmed death 1/ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(ICIs)在恶性肿瘤治疗中的地位日益上升,但总体应答率仍不足30%^[1]。2015年Sivan^[2]报道,小鼠对ICIs应答反应不一的差异可以通过肠菌移植(fecal microbial transplantation, FMT)得以矫正,后续的研究者们发现肠道微生物群与癌症的发生发展、手术、放化疗、靶向治疗和免疫监测有关^[3-7],逐渐演生出了新的肿瘤治疗方式——肠道菌群免疫疗法。肠道菌群特征不同可导致肿瘤免疫治疗疗效不同,FMT还可参与重建宿主免疫重建,增强甚至逆转ICIs疗效。日本学者Tanoue等^[8]在*Nature*上发表通过将健康志愿者的粪移植到小鼠体内,可增强ICIs的治疗效果。受小鼠实验的启发,越来越多的研究投入到人类患者中。肾癌领域,Derosa等^[9]发现使用抗生素治疗后接受ICIs治疗的患者客观缓解率明显降低。Baruch等^[10]入组了10名恶性黑色素瘤患者,通过移植应答患者的肠菌,证明FMT能够克服黑色素瘤患者对免疫治疗的耐药。肺癌领域,国内学者^[11]证明在晚期非小细胞肺癌患者后线治疗中使用ICIs,菌群分析中高 α 多样性菌群的患者具有较好的预后。肠癌领域,陈永顺^[12]则证明了FMT与替雷利珠单抗和呋喹替尼联合治疗难治性微卫星稳定型转移性结直肠癌的有效性和安全性。

回顾既往研究,对象大多为小鼠模型或一、二线体力状况较好的患者,但多线抗肿瘤失败后的终末期患者,免疫系统经过肿瘤及放化疗的多重打击更加脆弱,针对这类患者,是否FMT能与免疫治疗协同促进,从而提高他们的生存质量,获得生

存获益? 基于以上循证学依据及猜想,我们纳入了5名 ECOG 评分均 ≥ 2 分的终末期恶液质实体瘤患者,他们都接受了至少3线以上的全身抗肿瘤治疗方案,予以特瑞普利单抗联合健康大学生的洗涤肠菌液移植,进行疗效、生活质量及症状评估,动态检测血清免疫指标及粪便 16srRNA 测序,旨在探索 FMT 在此类患者治疗中的可行性。

1 资料与方法

1.1 患者一般特征 2019 年 2 月至 2019 年 12 月,入组 5 名患者(P1、P2、P3、P4、P5), ECOG 评分为 2~4 分,均属于多线治疗失败后的晚期恶液质肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究为一项前瞻性、探索性的临床研究,通过常州市第二人民医院伦理委员会批准(YLJSD001)。

1.2.2 入组和排除标准 入组标准:(1)经病理组织确诊为恶性实体瘤,TNM 分期诊断为 IV 期远处转移;(2)年龄 18~90 岁;(3) ECOG 评分 ≥ 2 分;(4)有客观可测量的肿瘤病灶;(5)既往抗肿瘤治疗线数 ≥ 2 线;(6)签署知情同意书;(7)配合度好无精神疾患。排除标准:(1)合并获得性免疫缺陷综合征;(2)长期使用抗生素或糖皮质激素治疗;(3)同时采用其他试用药物或正在参与其他临床试验。

1.2.3 治疗方案及过程 移植前准备:患者经筛排入组后,完善血清免疫学细胞因子检测:IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 、MCP-1;影像学检查:CT、头颅 MR、全身骨扫描等;EORTC-QLQ 生活质量评分;粪便 16srRNA 基因测序。签署知情同意书后,予以胃镜下鼻空肠营养管置入。

菌群移植:(1)筛选与制备:综合现有文献对供体的要求根据“多维标准”,选定一名健康 20 岁男性大学生。采用微滤加离心富集法,在微滤装置的基础上,经多级过滤直至微滤,然后反复离心洗涤,在 1 h 内实现菌群的富集、纯化。通过标准的操作流程和专业设备 GenFMTer 及其相关实验流程分离所得的菌群终产物中细菌纯度达到 $>99\%$,每 10 mL 菌液中含有 10^{13} 细菌。(2)肠菌移植:患者空腹时采用鼻空肠管途径将菌液送达到空肠,移植后保持侧卧或坐姿半小时以上时间,预防返流和呕吐等不良事件,移植 1 h 内禁食。观察

移植后体温、腹泻、腹痛情况。FMT 方案为 d1-d2-d3 连续 3 天,剂量为 120 mL/d(如果有发热、腹泻比较严重的情况可以间隔)。以上过程均由常州市肠道微生态研究与诊疗 GMP 实验室医师实行。

免疫治疗:在 FMT 后第 3 天,给予特瑞普利单抗 200 mg 静脉滴注,3~4 周为一个治疗周期。

疗效评价及随访:每 2~3 周期可对评估肿瘤病灶进行与治疗前一致的影像学检查(CT、核磁共振、骨扫描等),参照实体瘤疗效评价标准 RECIST V1.1 评估患者的临床疗效,分为完全缓解(complete remission, CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结短直径必须减少至 <10 mm;部分缓解(partial remission, PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%;疾病稳定(stable disease, SD):靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间;疾病进展(progressive disease, PD):所有靶病灶直径之和的最小值为参照,直径和相对增加至少 20%。总生存期(overall survival, OS)及 PFS 自 FMT 首日开始计算,OS 截至死亡或末次随访时间,PFS 截至肿瘤复发、进展或死亡或末次随访时间。在 FMT 前、后 7 天、后 45 天进行粪便 16srRNA 基因测序,在 FMT 后的 7、45、90 天进行血清免疫学监测、生活质量评分。2 年内每 3 个月随访一次,2 年后每 6 个月随访一次。本研究将在整个试验过程中监测可能出现的不良事件(adverse event, AE),并根据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0 版的指导原则,对 AE 严重程度进行分级。

1.3 统计学处理 对于血清免疫学指标、生活质量评分采用 SPSS 26.0 软件进行重复方差分析有无统计学差异。血清细胞因子采用 RAISECARE(瑞斯凯尔生物科技有限公司)试剂盒进行检测。患者粪便均送至中国华大基因公司采用统一 16srRNA 基因测序:取质量合格的基因组 DNA 样品 30 ng 及对应的融合引物配置 PCR 反应体系,进行 PCR 扩增,使用 Agencourt AMPure XP 磁珠对 PCR 扩增产物进行纯化并溶于 Elution Buffer,完成建库。使用 Agilent 2100 对文库的片段范围及浓度进行检测。利用 USEARCH 序列分析软件将拼接好的标签在 97% 的相似度水平下进行聚类,获得 OTU 信息,并基于 greengeneV201305 数据库进行分类学注释。

2 结果

2.1 患者基线资料 2019年2月至2019年12月,常州市第二人民医院肿瘤中心共选取了5名患者(P1、P2、P3、P4、P5),经组织学检测分别确诊为肺腺癌、肾透明细胞癌、直肠腺癌、结肠腺癌、肺腺癌,并依据TNM

分期诊断为IV期远处转移。ECOG评分为2~4分,均属于多线治疗失败后的恶病质肿瘤患者,其中有3名男性,2名女性。其他关键选择标准包括病灶或转移病灶可经影像学评估;配合度良好无精神疾患;全身或局部症状明显;无自身免疫性疾病。5名患者详细一般资料可见Tab.1。

Tab.1 Baseline characteristics of patients

Item	P1	P2	P3	P4	P5
Age (year)	47	62	55	75	50
Gender	Female	Male	Male	Male	Female
Diagnosis	Right lung adenocarcinoma	Renal clear cell carcinoma	Rectal adenocarcinoma	Adenocarcinoma of sigmoid colon	Right lung adenocarcinoma
Pathological staging	IV (Brain, bone)	IV (Intestine, abdominal)	IV (Bladder, lungs, pelvic cavity)	IV (Liver)	IV (Lung, abdominal cavity, bone, liver)
Number of previous treatment lines	7	2	5	7	9
ECOG score	3	2	2	3	4
FMT time	2019-12-27	2019-06-05	2019-03-16	2019-04-15	2019-02-28

2.2 生存数据及疗效评价 2名患者(P1、P2)在第一次疗效评估时达到PR,P1为肺癌颅内及骨多发转移,既往7线治疗(包括PD-1单抗)后进展,经FMT再次联合PD-1单抗治疗后2周期复查头颅MR及肺部增强CT示:头颅多发转移病灶几乎消失,肺部病灶缩小,见Fig.1。P2患者为肾癌腹腔转移,FMT+免疫治疗后腹腔肿大淋巴结明显缩小,PFS分别为5.4个月和3个月。患者(P3、P4)最佳疗效评估为SD,PFS分别为2.1个月和4.6个月,1名患者(P5)入组时ECOG评分为4分,在

移植后1.5个月 after 出现脱落,2.5月后随访确认死亡。另外4名患者的OS均超过7个月,P3的OS达到28.5个月,P2至今仍存活,截止末次随访(2024-05-05)OS达59个月,具体生存数据可见Tab.2。分别在移植前、移植后7天、45天、90天让患者自主完成生活质量评分,5名患者功能维度得到了提高,而纳差、便秘、腹泻、恶心呕吐等症状得到了改善,重复方差分析显示有统计学差异(Tab.3, Fig.2)。

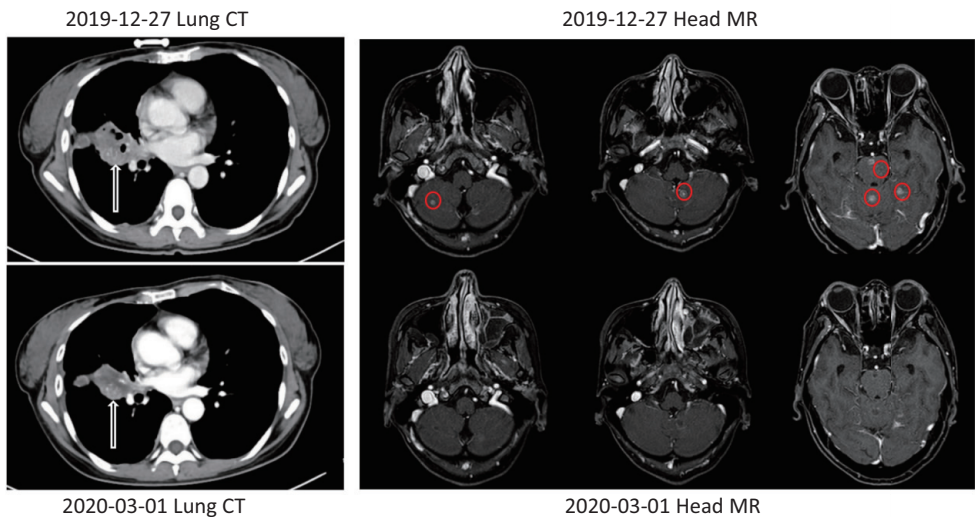


Fig.1 Changes in lung and brain lesions before and after FMT in P1 patient

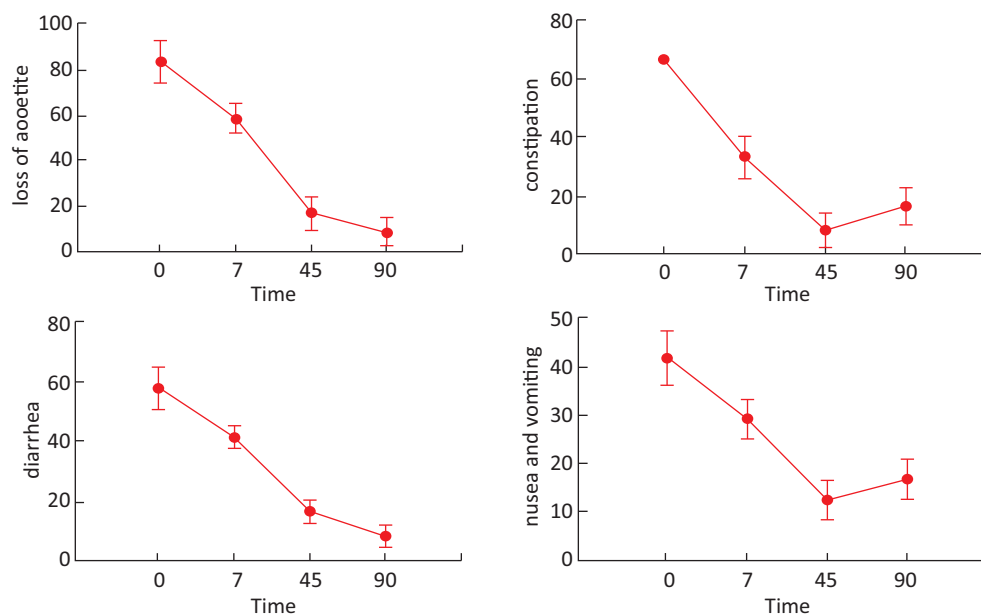
Tab.2 Efficacy evaluation and survival data of patients

Item	P1	P2	P3	P4	P5
Best efficacy evaluation	PR	PR	SD	SD	PD
PFS (months)	5.4	3	2.1	4.6	0
Time of death	2020-08-20	alive	2021-08-01	2019-12-25	2019-05-08
OS (months)	7.4	59 (As of May 5th, 2024)	28.5	8.3	2.5

Tab.3 Dynamic changes in quality of life scores before and after transplantation

Item	Before FMT	7 days after FMT	45 days after FMT	90 days after FMT	F	P
Physical function	31.67±14.78	50.00±8.61 ^b	56.67±12.77 ^b	58.33±25.17 ^b	7.428	0.008*
Character functions	16.67±13.61	37.50±8.34	37.50±8.33	41.67±9.62	4.125	0.053
Cognitive function	25.00±16.67	33.33±23.57	37.50±15.96	29.17±20.97	1.667	0.243
Emotional function	29.17±14.43	37.50±8.34	47.92±7.98	41.67±11.79	3.186	0.077
Social function	16.67±19.24	16.67±19.24	37.50±15.96 ^{be}	41.67±16.67 ^{be}	11.185	0.002*
Fatigue	75.00±13.98	61.09±14.33	50.00±6.54	41.75±12.69	2.878	0.057
Pain	58.33±28.87	45.83±8.34	29.17±8.33	37.50±28.46	1.813	0.215
Nausea and vomiting	41.67±21.52	29.17±15.96	12.50±15.96 ^b	16.67±23.57 ^b	5.627	0.019*
Constipation	66.67±0.00	33.33±27.22	8.33±16.67 ^a	16.67±33.33 ^b	10.456	0.003*
Diarrhea	58.33±31.92	41.67±16.67	16.67±19.25 ^b	8.33±16.67 ^b	16.056	0.001*
Loss of appetite	83.34±19.24	58.34±16.67	16.67±19.25 ^{be}	16.67±33.33 ^{be}	13.684	0.001*
Insomnia	66.67±0.00	58.34±16.67	50.00±19.25	50.00±19.25	1.000	0.436
Shortness of breath	66.67±27.22	58.34±16.67	66.67±38.49	66.67±27.22	0.080	0.969
Overall quality of life	16.66±6.82	35.42±10.49 ^b	39.75±4.50 ^b	39.59±15.76 ^b	9.704	0.004*

^bP<0.05, compared with before FMT; ^aP<0.05, compared with 7 days after FMT.

**Fig.2 Trend of symptom improvement at different time points**

2.3 血清免疫学指标变化 对5名患者在移植前,移植后7天、后45天、后90天检测,经重复方差分析显示,患者血清固有免疫指标IL-2、IL-10、

TGF- β 变化趋势具有统计学意义,随着时间的增长,其在7~45天逐步升高,后缓慢降低,但移植后90天较移植前水平仍高。其余血清学细胞因

子(TNF- α 、MCP-1、IL-6、IFN-r、IL-12p70、IL-8)随着移植时间的增长无明显变化,差异无统计学意义,见 Tab.4、Fig.3。

Tab.4 Changes in serum immune indicators of patients

Item	Before FMT	7 days after FMT	45 days after FMT	90 days after FMT	F	P
IL-2	12.52 $\pm$ 4.06	10.02 $\pm$ 1.18	5.34 $\pm$ 1.28 ^{be}	1.73 $\pm$ 0.71 ^{be}	22.094	0.015*
TNF- α	12.81 $\pm$ 22.62	11.19 $\pm$ 3.91	3.25 $\pm$ 0.66	3.87 $\pm$ 0.64	11.246	0.184
MCP-1	350.26 $\pm$ 191.21	361.77 $\pm$ 122.24	323.02 $\pm$ 148.93	411.13 $\pm$ 140.18	1.205	0.441
IL-6	117.64 $\pm$ 58.39	127.67 $\pm$ 70.76	111.62 $\pm$ 57.89	44.62 $\pm$ 20.19	1.657	0.344
IL-10	15.35 $\pm$ 2.13	11.33 $\pm$ 1.90	4.48 $\pm$ 1.82 ^{be}	3.51 $\pm$ 0.90 ^{be}	85.866	0.002*
IFN-r	43.28 $\pm$ 24.20	53.83 $\pm$ 8.97	28.89 $\pm$ 6.61	29.21 $\pm$ 4.88	2.727	0.216
IL-12p70	10.26 $\pm$ 3.16	11.76 $\pm$ 4.27	8.15 $\pm$ 4.32	4.98 $\pm$ 1.41	0.608	0.654
IL-8	27.98 $\pm$ 14.23	35.99 $\pm$ 12.92	28.15 $\pm$ 8.40	12.20 $\pm$ 2.35	1.881	0.308
TGF- β	177.44 $\pm$ 58.43	114.84 $\pm$ 18.36 ^a	71.53 $\pm$ 10.84 ^{be}	48.26 $\pm$ 3.56 ^{beh}	17.658	0.025*

^bP<0.05, compared with before FMT; ^eP<0.05, represents compared to 7 days after FMT; ^hP<0.05, compared with 45 days after FMT.

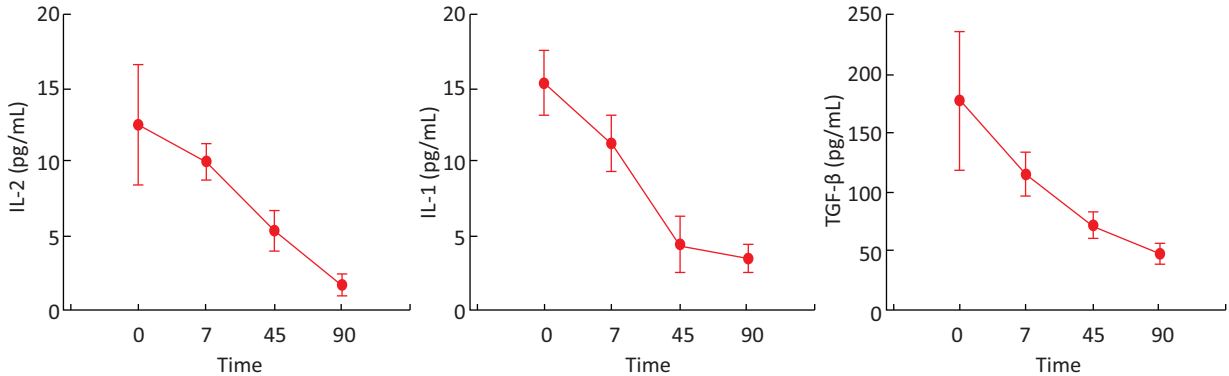


Fig.3 Changes in serum immune indicators of patients over time

2.4 移植前后粪便 16srRNA 动态变化 在移植前、移植后 7 天、后 45 天对患者的粪便进行 16srRNA 基因测序,主成分分析提示 5 名患者进行 FMT 前后的操作聚类单元 (operational taxonomic units, OTU) 分布存在明显差异:蓝色圈、红色圈、绿色圈分别代表移植前、移植后 7 天、后 45 天,随着时间的推移,菌群结构分布出现差异,随时间总体向左侧偏移。这说明肠菌移植可以逐步改变恶液质患者肠道内菌群的分布特征,见 Fig.4。我们进一步比较了供体与患者之间各个水平细菌的丰度,结果发现在接种水平除 P5 以外的 4 名患者在移植后 7 天菌群结构向供体靠近,45 天时虽没有 7 天时明显,但较移植前与供体更为相似。普拉梭菌 (*Faecalibacterium-prausnitzii*) 在 4 名终末期肿瘤患者都较供体的丰度低,但是移植后该种细菌丰度升高,像供体水平靠近,如 Fig.5。

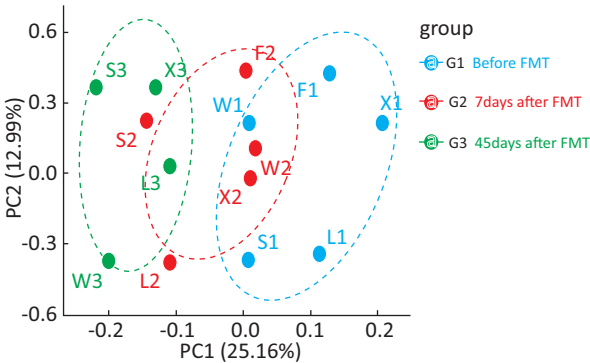


Fig.4 Principal component analysis of OTU distribution before and after transplantation in all patients

2.5 安全性分析 患者 P4 在移植后第 2 天、第 3 天出现发热,热峰达 38.4 $^{\circ}$ C,予以消炎痛栓 5 mg 直肠给药后退热,第 4 天未出现发热。其余 4 名患者均未发现 2 级或以上的不良事件,也未观察到因为 FMT 传播的任何微生物传染性疾病,总体安全性和耐受性良好。

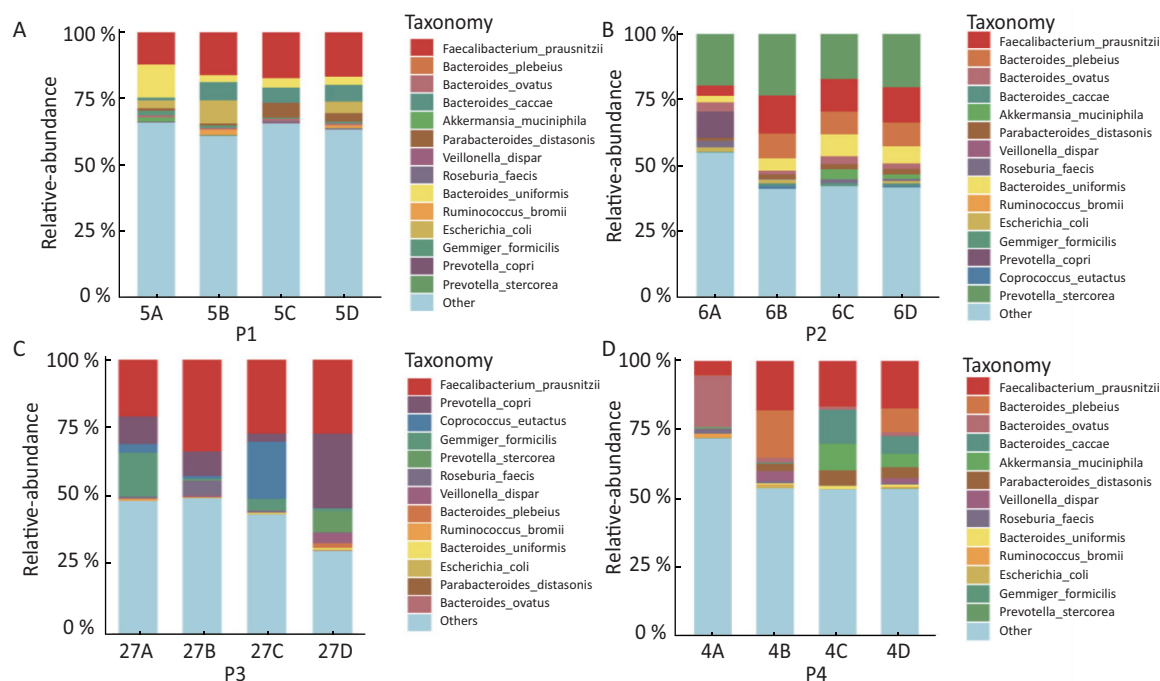


Fig.5 Histogram of bacterial abundance in donors and patients

A: Before FMT; B: 7 days after FMT; C: 45 days after FMT; D: donor.

3 讨论

越来越多的证据表明,肠道菌群可通过影响机体局部和(或)全身的免疫发育和调节,影响ICIs的疗效^[13-14]。但现有的研究总体聚焦于临床前小鼠模型或一、二线肿瘤患者身上,大部分恶性肿瘤患者最终会发展为恶液质状态,其特征是体重减轻、身体功能障碍以及由炎症和代谢异常引起的消化功能障碍(厌食、呕吐、便秘、腹泻)。已有研究提出了几种辅助治疗癌症恶病质的方法,包括靶向分解代谢因子、肌肉再生、胃饥饿素受体激动剂等,然而这些方法的疗效有限^[15]。对于这些患者,迫切需要探索安全有效的新手段。而基于此项探索性试验,我们可以得出以下结论。

FMT+免疫治疗可以改善终末期恶液质患者生活质量,安全性良好,且初步疗效尚可:患者P1既往已接受过包括PD-1在内的7线抗肿瘤治疗,移植前为多发颅内转移,第一次疗效评估时,颅内转移灶几乎消失,颅高压等相关症状好转。脑转移因为血脑屏障的存在使得化免治疗疗效甚微^[16],而FMT可能对此类脑转移患者具有特定的疗效,具体机制暂未有研究探索,可能与FMT能通过改善患者整体的免疫效应细胞,从而减少颅内肿瘤细胞的免疫逃逸有关。P2在FMT后腹腔

肿块缩小,同样达到了PR,我们虽未设置对照组,但参考了既往国际研究所报道的同类肿瘤患者的生存数据结果,除P5外4名患者均显示出了长生存获益:如P3肠癌患者OS达24个月,P2肾癌患者至今仍存活,OS达59个月,与Keynote-016^[17]及GU16-260^[18]研究报道的肠癌及肾癌患者单用免疫治疗的中位OS(5.98个月与29.9个月)相比延长。此外,患者的生活质量在移植后45天时通过QOL问卷呈现出改善,社会功能及心理层面也表达出积极的趋势,特别是腹泻及呕吐等消化道症状,得到了不同程度的缓解。既往研究也证实FMT能通过丰富肠道菌株的多样性、促进黏膜修复,从而改善患者的顽固性腹泻^[19-20]。

FMT可逐渐改变患者的肠道菌落结构,调节血液免疫微环境,协同ICIs疗效:Fig.4为16srRNA的PCA分析,两个样品在图上距离越近,表示这两个样品的组成越相似,根据离散程度可以判断相同条件的样品组成结构是否发生改变。我们发现患者总体菌群结构随时间变化明显往左侧偏移,这可以证明我们的FMT逐步改善了患者肠道菌落的构成。同时对患者固有免疫血清细胞因子进行动态监测:IL-2、IL-10、TGF- β 指标在移植后短时间内升高,45天后出现下降,但90天水平仍高于基线。IL-2、IL-10可以促进NK细胞和T淋巴细胞的

扩增,激活免疫而具有抗肿瘤作用^[21],说明FMT后患者的血清免疫环境发生了正向积极的变化。最后,为了验证FMT后供体菌群定植成功的可能性,探索可能的预后标志物,以供体为对照,对OTU进行物种分类,我们发现4名患者的普拉梭菌在FMT后明显升高,45天后又出现小幅度下降,最终丰度水平向供体靠拢,高于FMT前,近来已有研究证实普拉梭菌可改善ICs诱导的结肠炎,重塑肠道微生物组成,并增强免疫治疗的抗肿瘤活性^[22]。我们结合菌种改变趋势与患者血液中细胞因子等免疫指标变化的时间趋势一致性,一定程度上说明FMT可以通过改变肠道菌群组成,影响血液免疫指标的变化最终影响ICIs免疫疗效。这种时间变化趋势可能与菌群定植成功的时间点以及其维持时间有关,定植成功的菌群因为肿瘤负荷、原始菌群的生长等多重原因导致逐渐脱落,这提示我们菌群移植所带来的微生物及免疫指标的正向变化是具有时效性的,我们应该在一定的时间点进行菌群的补给,但是国内外研究针对菌群定植成功的具体时间点以及维持时效并没有得出统一的结论,这也需要更大样本量以及更深层次的探索。

4 局限性及展望

FMT与常规抗肿瘤手段比,过程简单且经济时间成本低,特别是多线治疗失败后的恶病质患者,患者更容易耐受。本研究初步探索了FMT联合ICIs对此类患者的治疗可行性,证实了该种治疗模式可改善患者固有免疫指标,两者起到协同促进作用。但是该研究为一项初步探索性研究,样本量较小,后续需更严谨的大样本随机对照实验或者基础模型深入研究。此外,对于此类患者FMT带来获益的具体机制也需重点明确,进一步的宏基因组测序及代谢组学分析可以进一步分析各类菌群的潜力及代谢功能,识别出提高此类患者ICIs效率的最佳肠道微生物群组成。最后,需要确定FMT合适的方法、定植时间点和维持时效。相信解决了以上问题,此种菌群-免疫疗法会为终末期恶病质患者开辟一条新的治疗道路。

参考文献

- [1] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Brit J Cancer*, 2018, 118(1): 9-16.
- [2] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science (New York, NY)*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [3] Cheng X, Li X, Yang X, et al. Successful Treatment of pMMR MSS IVB Colorectal Cancer Using Anti-VEGF and Anti-PD-1 Therapy in Combination of Gut Microbiota Transplantation: A Case Report [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42347.
- [4] Huang X, He X, Chen X, et al. Fecal Microbiota Transplantation Alleviates Severe PD-1 Inhibitor-Associated Colitis Caused by Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer: A Case Report [J]. *Gastroenterol Nurs*, 2024, DOI: 10.1097/SGA.0000000000000794.
- [5] Di Modica M, Gargari G, Regondi V, et al. Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer [J]. *Cancer Resh*, 2021, 81(8): 2195-2206.
- [6] Sugimura N, Li Q, Chu ESH, et al. *Lactobacillus gallinarum* modulates the gut microbiota and produces anti-cancer metabolites to protect against colorectal tumorigenesis [J]. *Gut*, 2021, 71(10): 2011-2021.
- [7] 周荃, 蔡春琳, 李金强. 肠-肝轴: 肠道微生物稳态与肝细胞癌 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(11): 2710-2717.
- [8] 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.
- [9] Derosa L, Routy B, Fidelle M, et al. Gut Bacteria Composition Drives Primary Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients [J]. *Euro Urol*, 2020, 78(2): 195-206.
- [10] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients [J]. *Science (New York, NY)*, 2021, 371(6529): 602-609.
- [11] 黄小明, 杜野, 林少明, 等. 呼吸道微生态对晚期非小细胞肺癌患者接受PD-1抑制剂单药治疗疗效影响的探索性研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(1): 66-74.
- [12] Zhao W, Lei J, Ke S, et al. Fecal microbiota transplantation plus tislelizumab and fruquintinib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: an open-label, single-arm, phase II trial (RENMIN-215) [J]. *Eclin Med*, 2023, 66: 102315.
- [13] Kang YB, Cai Y. Faecal microbiota transplantation enhances efficacy of immune checkpoint inhibitors therapy against cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5362-5375.
- [14] 陈平, 林建光, 戴场斌, 等. 肠道菌群和免疫检查点抑制剂治疗关系研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(24): 5.
- [15] Wakabayashi H, Arai H, Inui A. The regulatory approval of anamorelin for treatment of cachexia in patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer in Japan: facts and numbers [J]. *J Cache*, 2021, 12(1): 14-16.
- [16] Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma:

From pathogenesis to new therapeutic strategies [J]. *Aller Immunopath*, 2017, 45(3): 305-309.

[17] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science* (New York, NY), 2017, 357(6349): 409-413.

[18] Atkins MB, Jegede OA, Haas NB, et al. Treatment-free survival outcomes from the phase II study of nivolumab and salvage nivolumab/ipilimumab in advanced clear cell renal cell carcinoma (HCRN GU16-260-Cohort A) [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(4): 346-348.

[19] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases [J].

Nat Rev Cancer, 2020, 20(1): 26-41.

[20] Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804-1808.

[21] Ianiro G, Rossi E, Thomas AM, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Nat Commu*, 2020, 11(1): 4333.

[22] Gao Y, Xu P, Sun D, et al. Faecalibacterium prausnitzii Abrogates Intestinal Toxicity and Promotes Tumor Immunity to Increase the Efficacy of Dual CTLA4 and PD-1 Checkpoint Blockade [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(22): 3710-3725.

Exploratory study of fecal microbiota transplantation combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of end-stage malignant tumor patients

CHU Yunqian, XUE Ya, JIANG Hua, QI Chunjian, DAI Hanjue, XIAN Qingying, ZHU Wenyu

The Affiliated Changzhou NO.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213100, Jiangsu, China

ABSTRACT **AIM:** To explore the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs) for malignant tumor patients with failed multi line anti-tumor treatment and concomitant cachexia, and to explore the changes in blood immunity and intestinal microbial environment in patients. **METHODS:** Five patients with malignant tumors who failed multi line anti-tumor treatment were enrolled and treated with ICIs combined with fecal microbiota transplantation. The efficacy was evaluated every 2-3 cycles, and adverse reactions were observed. Fecal 16srRNA gene sequencing and serum immunological indicators were dynamically detected. **RESULTS:** Except for one patient who died 2.5 months after transplantation due to excessive tumor burden at enrollment, the overall survival of the remaining four patients were extended (7.4, 8.3, 28.5, 52.3 months). One patient with multiple intracranial metastases of lung adenocarcinoma significantly reduced the intracranial metastasis after in-

testinal microbiota transplantation and almost disappeared. The serum IL-2, IL-10, TGF- β and other indicators of patients increased rapidly and then slowly decreased with the increase of transplantation time, and finally were higher than before transplantation, with statistical differences. 16srRNA gene sequencing analysis revealed significant differences in the overall distribution of gut microbiota in patients after transplantation, gradually approaching healthy transplant donors. All patients did not experience grade 2 or above adverse reactions, and the safety was good. **CONCLUSION:** For patients with malignant tumors, the combination of fecal microbiota transplantation and immunotherapy may improve their quality of life, serum immune environment, and intestinal microbiota composition, have a positive impact on survival prognosis, and are safe and controllable, opening up new treatment methods for end-stage patients.

KEYWORDS fecal microbiota transplant; immunotherapy; multi line treatment; malignant tumor