

• 论 著 •

伴肝转移性结直肠癌患者微卫星不稳定率与 PD-L1/PD-1 表达及预后的相关性研究^{*}

江少锋¹, 杨晓琳¹, 贺 滢^{2△}

湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院:1. 消化泌尿内一科;2. 教学办, 湖南长沙 410006

摘 要:目的 研究伴肝转移性结直肠癌患者微卫星不稳定(MSI)率与程序性死亡配体 1(PD-L1)/程序性死亡受体 1(PD-1)表达及预后的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 3 月在该院诊断为结直肠癌的 472 例患者作为研究对象,其中伴肝转移 194 例,无肝转移 278 例。采用免疫组化检测 MSI 状态,根据 MSI 状态分为高频 MSI(MSI-H)组、低频 MSI(MSI-L)组及微卫星稳定(MSS)组。采用荧光定量 PCR 检测伴肝转移的结直肠癌患者原发灶和转移灶内 PD-L1、PD-1 mRNA 表达水平,评价伴肝转移的结直肠癌患者的化疗近期疗效及手术后的无进展生存情况。结果 伴肝转移的结直肠癌组织 MSI-H 率低于无转移的结直肠癌组织($P < 0.05$), MSI-L 率、MSS 率高于无转移的结直肠癌组织($P < 0.05$);伴肝转移 94 例结直肠癌患者中, MSI-H 组低分化的比例、黏液腺癌的比例、淋巴结转移数目 ≥ 4 个的比例、肝转移数目 ≥ 2 个的比例、化疗前癌胚抗原(CEA)的水平均高于 MSI-L 组和 MSS 组($P < 0.05$),原发灶及转移灶内 PD-L1、PD-1 的 mRNA 表达水平均高于 MSS 组、MSI-L 组($P < 0.05$),客观有效率、疾病控制率、累积无进展生存率均低于 MSS 组、MSI-L 组($P < 0.05$)。结论 伴肝转移的结直肠癌原发灶内 MSI-H 率降低, MSI-H 与 PD-L1/PD-1 表达增加、化疗近期疗效和远期预后不佳有关。

关键词:转移性结直肠癌; 微卫星不稳定; 程序性死亡配体 1; 程序性死亡受体 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.004

中图法分类号:R446.11;R574.63

文章编号:1673-4130(2023)09-1039-05

文献标志码:A

Correlation between microsatellite instability rate and expression of PD-L1/PD-1 and prognosis in colorectal cancer patients with liver metastasis^{*}

JIANG Shaofeng¹, YANG Xiaolin¹, HE Ying^{2△}

1. NO. 1 Department of Gastroenterology and Urology; 2. Teaching Office, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410006, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between microsatellite instability (MSI) rate and expression of programmed death ligand 1 (PD-L1)/programmed death receptor 1 (PD-1) and prognosis in colorectal cancer patients with liver metastasis. **Methods** A total of 472 patients with colorectal cancer in the hospital from January 2018 to March 2020 were selected as the research objects, including 194 patients with liver metastasis and 278 patients without liver metastasis. The MSI status was detected by immunohistochemistry. According to the MSI status, the patients were divided into high frequency MSI (MSI-H) group, low frequency MSI (MSI-L) group and microsatellite stabilization (MSS) group. Quantitative PCR was used to detect the mRNA expression levels of PD-L1 and PD-1 in the primary and metastatic focus of colorectal cancer patients with liver metastasis. The short-term efficacy of chemotherapy and progression free survival after surgery in colorectal cancer patients with liver metastasis were evaluated. **Results** The MSI-H rate in colorectal cancer tissue with liver metastasis was lower than that in colorectal cancer tissue without liver metastasis ($P < 0.05$), and the MSI-L rate and MSS rate were higher than those in colorectal cancer tissue without liver metastasis ($P < 0.05$). Among 94 colorectal cancer patients with liver metastasis, the proportion of low differentiation, the proportion of mucinous adenocarcinoma, the proportion of lymph node metastasis ≥ 4 , the pro-

^{*} 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(C2019068)。

作者简介:江少锋,男,主治医师,主要从事消化及泌尿系统相关疾病研究。△ 通信作者, E-mail: heying2645@hnca.org.cn。

portion of liver metastasis ≥ 2 , and the level of CEA before chemotherapy in the MSI-H group were higher than those in the MSI-L and MSS groups ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of PD-L1 and PD-1 in primary and metastatic focus were higher than those in MSS and MSI-L groups ($P < 0.05$). Moreover, the objective effective rate, disease control rate and cumulative progression free survival rate were lower than those in MSS and MSI-L groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The rate of MSI-H in primary colorectal cancer with liver metastasis is reduced. MSI-H is related to the increased expression of PD-L1/PD-1, poor short-term efficacy of chemotherapy and long-term prognosis.

Key words: metastatic colorectal cancer; microsatellite instability; programmed death ligand 1; programmed death receptor 1; prognosis

微卫星指基因组中一段具有高度突变性的简单重复序列,在 DNA 复制过程中微卫星序列发生增减突变即为微卫星不稳定(MSI)。根据 MSI 突变位点数量的多少可划分为高频 MSI(MSI-H)、低频 MSI(MSI-L)及微卫星稳定(MSS)。国内最新的结直肠癌肝转移诊治指南^[1-2]均推荐结直肠癌患者进行 MSI 检测,进而为精准制订治疗策略提供依据。结直肠癌 MSI-H 的特点是早期 MSI-H 发生率约 20%,晚期 MSI-H 发生率(约 5%)远低于早期^[3]。早期结直肠癌相关的研究认为,MSI-H 表明患者预后良好^[4],且 MSI 状态与程序性死亡配体 1(PD-L1)/程序性死亡受体-1(PD-1)的表达具有相关性^[5];而发生远处转移的晚期结直肠癌中 MSI-H 的临床意义尚存争议,其与 PD-L1 表达的关系也不清楚。本研究将在发生肝转移的转移性结直肠癌患者中分析 MSI 状态与 PD-L1 表达、化疗疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 3 月在本院诊断为结直肠癌的 472 例患者作为研究对象。纳入标准:(1)经活组织病理检查诊断为结直肠癌;(2)伴肝转移和无转移的结直肠肿瘤;(3)有完整的临床病理资料;(4)有完善的影像学资料可供评价肿瘤分期及疗效。排除标准:(1)接受过放化疗或靶向治疗;(2)既往有其他恶性肿瘤病史;(3)合并除肝脏以外其他部位转移。纳入的 472 例结直肠癌患者中,伴肝转移 194 例,无转移 278 例。本研究获得医院伦理委员会批准,并取得所有患者的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 MSI 状态的检测及分组 取伴肝转移的结直肠癌患者及无转移的结直肠癌患者的原发灶,根据指南^[1-2]推荐,采用免疫组化的方法检测 MSI。取病灶组织蜡块,制作石蜡切片,对 MutL 蛋白同系物 1(hMLH1)、MutS 蛋白同系物 2(hMLH2)、MutS 蛋白同系物 6(hMLH6)进行免疫组化染色。由 2 名高年资病理科医生在双盲条件下进行读片,在 400 倍镜下随机观察 5 个视野,细胞核呈棕色或棕黑色颗粒为

阳性,阳性细胞占比 $< 30\%$ 为阴性、 $\geq 30\%$ 为阳性。hMLH1、hMSH2、hMSH6 3 个蛋白中 2 个及以上表达阴性判断为 MSI-H,1 个表达阴性为 MSI-L,3 个均表达阳性为 MSS。根据伴肝转移的结直肠癌患者 MSI 状态分为 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组。

1.2.2 PD-L1、PD-1 mRNA 表达水平检测 取伴肝转移的结直肠癌患者的原发灶和转移灶,采用总 RNA 提取试剂盒提取组织中的总 RNA;采用 cDNA 第一链合成试剂盒对总 RNA 进行逆转录、合成 cDNA,采用荧光定量检测试剂盒对 PD-L1、PD-1 mRNA 表达水平进行荧光定量 PCR 检测。反应体系:cDNA 1 μ L、荧光定量检测反应混合液 10 μ L,正、反向引物各 0.6 μ L,以去离子水补足至 20 μ L。PD-L1 引物序列:正向 5'-TAGCTAGCTAGTTAGTC-3',反向 5'-TCCAGGCTAGCTAGCTTA-3';PD-1 引物序列:正向 5'-CGTAGGCGTTATGCGTATT-3',反向 5'-ATGCTATGCGTAGTAGCGT-3'。在荧光定量 PCR 仪上设置反应程序:95 $^{\circ}\text{C}$ 3 min,而后 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s、特异性退火温度(PD-L1 60.0 $^{\circ}\text{C}$ 、PD-1 62 $^{\circ}\text{C}$ 、 β -actin 62.0 $^{\circ}\text{C}$)25 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,重复 40 个循环,反应结束后得到循环曲线及循环阈值(Ct)。内参 β -actin 引物序列:正向 5'-TAGCGTATGCGTTAGCTGA-3',反向 5'-ATTGCTGGCTGATTGCGTA-3'。按照公式 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算 PD-L1、PD-1 的 mRNA 表达水平。

1.3 化疗方案及疗效评价 根据指南^[1-2]给予患者 FOLFOX 系统性化疗方案,共治疗 6 个周期,化疗后参照指南、按照实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),计算客观有效率、疾病控制率。客观有效率 = CR 率 + PR 率,疾病控制率 = CR 率 + PR 率 + SD 率。

1.4 手术预后的评价 伴肝转移的结直肠癌患者化疗后进行结直肠癌原发灶和肝转移灶一期同步切除,手术后进行随访,随访截止时间为 2022 年 4 月 30 日,随访的终点事件为肿瘤发生复发或转移,据此计算无进展生存时间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行

统计学处理,计数资料以率或构成比表示,多组间比较采用 Fisher 确切概率法;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析;采用 K-M 生存曲线分析手术预后的累积无进展生存率,多组间比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 伴肝转移与无转移的结直肠癌组织 MSI 状态比较 伴肝转移的 194 例结直肠癌患者结直肠癌组织 MSI-H 11 例 (MSI-H 率为 5.67%), MSI-L 70 例 (MSI-L 率为 36.08%), MSS 113 例 (MSS 率为 58.25%);无转移的 278 例结直肠癌患者结直肠癌组织 MSI-H 56 例 (MSI-H 率为 20.14%), MSI-L 84 例 (MSI-L 率为 30.22%), MSS 138 例 (MSS 率为

49.64%)。经检验,伴肝转移的结直肠癌组织 MSI-H 率低于无转移的结直肠癌组织,MSI-L 率、MSS 率高于无转移的结直肠癌组织,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 伴肝转移的结直肠癌患者 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组临床病理特征比较 伴肝转移的结直肠癌患者中,MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组患者性别、年龄、原发灶位置比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),分化程度、淋巴结转移数目 ≥ 4 个、肝转移数目 ≥ 2 个、化疗前癌胚抗原 (CEA) 水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);两两比较显示,MSI-H 组低分化的比例、黏液腺癌的比例、淋巴结转移数目 ≥ 4 个的比例、肝转移数目 ≥ 2 个的比例、化疗前 CEA 水平均高于 MSI-L 组和 MSS 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组临床病理特征比较

项目	MSI-H 组($n=11$)	MSI-L 组($n=70$)	MSS 组($n=113$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]				0.706	0.700
男	7(63.64)	36(51.43)	63(55.75)		
女	4(36.36)	34(48.57)	50(44.25)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.39 $\pm$ 11.59	59.83 $\pm$ 8.49	62.03 $\pm$ 9.12	0.318	0.270
原发灶位置[$n(\%)$]				0.404	0.420
左半结肠	2(18.18)	19(27.14)	22(19.47)		
右半结肠	7(63.64)	30(42.86)	64(56.64)		
直肠	2(18.18)	21(30.00)	27(23.89)		
组织学类型[$n(\%)$]				16.547	0.007
高分化腺癌	1(9.09)	20(28.57)	42(30.97)		
中分化腺癌	1(9.09)	24(34.29)	45(33.63)		
低分化腺癌	5(45.45)	13(18.57)	14(15.93)		
黏液腺癌	4(36.36)	13(18.57)	12(19.47)		
淋巴结转移[$n(\%)$]				6.583	0.039
<4 个	2(18.18)	42(60.00)	61(53.98)		
≥ 4 个	9(81.82)	28(40.00)	52(46.02)		
肝转移数目[$n(\%)$]				7.658	0.021
<2 个	3(27.27)	48(68.57)	79(69.91)		
≥ 2 个	8(72.73)	22(31.43)	34(30.09)		
化疗前 CEA($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	31.92 $\pm$ 9.93	19.30 $\pm$ 5.28	20.57 $\pm$ 4.47	28.612	<0.001

2.3 伴肝转移的结直肠癌患者中 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组原发灶及转移灶内 PD-L1、PD-1 表达水平的比较 伴肝转移的结直肠癌患者中 3 组原发灶及转移灶内 PD-L1、PD-1 表达水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较显示,MSI-H 组原发灶及转移灶内 PD-L1、PD-1 的 mRNA 表达水平均高于 MSS 组、MSI-L 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组化疗近期疗效比较 MSI-H 组化疗近期疗效客观有效率、疾病控制率均低于 MSI-L 组、MSS 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组预后比较 随访过程中,MSI-H 组 11 例患者全部发生进展,MSI-L 组 60 例患者发生进展,MSS 组 90 例患者发生进展。经 Log-rank 检验,MSI-H 组的累积无进展生存率低于 MSI-L 组和 MSS 组 ($P < 0.05$);MSI-H 组与 MSI-L

组化疗的累积无进展生存率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1。

表 2 伴肝转移的结直肠癌患者中 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组原发灶及转移灶内 PD-L1、PD-1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	原发灶		转移灶	
		PD-L1	PD-1	PD-L1	PD-1
MSI-H 组	11	1.62±0.46 ^{ab}	1.77±0.41 ^{ab}	1.55±0.38 ^{ab}	1.84±0.39 ^{ab}
MSI-L 组	70	1.08±0.25	1.04±0.25	0.97±0.18	1.06±0.26
MSS 组	113	1.00±0.19	1.00±0.22	1.00±0.17	1.00±0.24
F		35.396	41.575	29.572	46.518
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 MSS 组比较,^a $P<0.05$;与 MSI-L 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 MSI-H 组、MSI-L 组、MSS 组化疗近期疗效比较[n(%)]			
组别	n	客观有效率	疾病控制率
MSI-H 组	11	2(18.18) ^{ab}	3(27.27) ^{ab}
MSI-L 组	70	37(52.86)	47(67.14)
MSS 组	113	65(57.52)	78(69.03)
χ^2		6.168	7.255
P		0.046	0.027

注:与 MSS 组比较,^a $P<0.05$;与 MSI-L 组比较,^b $P<0.05$ 。

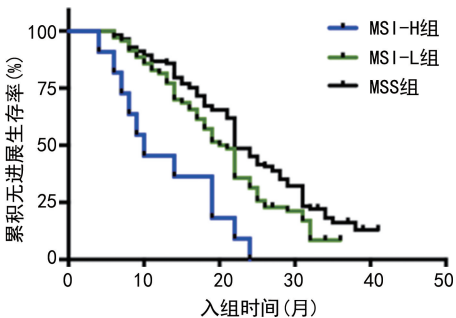


图 1 K-M 生存曲线

3 讨 论

结直肠癌的发生、发展过程中存在基因组不稳定,包括 MSI、染色体不稳定及 CpG 岛甲基化三方面^[6],其中 MSI 在肿瘤发生、病理进展、预后转归中均发挥了重要作用^[7-8]。MSI 的发生与错配修复基因突变或异常表达导致的错配修复蛋白表达缺失有关,根据基因突变数量不同 MSI 被分为 MSI-H、MSI-L 和 MSS,准确评估 MSI 的状态能够为制订精准的结直肠癌治疗策略提供依据。

近些年,临床学者陆续开展了 MSI 与结直肠癌的相关研究,多数研究均支持早期结直肠癌中 MSI-H 的发生率高于晚期结直肠癌^[7-8]。本研究对发生肝转移的晚期结直肠癌和无转移的结直肠癌进行了 MSI 状态检测和比较,结果显示转移性结直肠癌的原发灶内 MSI-H 率明显降低($P<0.05$),MSI-L 率及 MSS 率明显升高($P<0.05$),这一结果与既往研究结果一

致^[7-9]。目前,MSI-H 影响 I、II 期结直肠癌病理进展及预后的研究结果已被广泛接受,I、II 期结直肠癌 MSI-H 往往提示预后生存良好,可能原因是 MSI-H 会促进细胞毒性 T 淋巴细胞、Th1 淋巴细胞的浸润并促进癌细胞的清除^[10-11]。但目前关于晚期结直肠癌中 MSI 与病情的关系尚存争议。

当结直肠癌进展至晚期后,MSI-H 造成的病灶内淋巴细胞大量浸润会代偿性增加免疫检查点,促进癌细胞发生免疫逃逸,并形成了有利于癌细胞生长的微环境,在此基础上肿瘤病灶不断生长并出现相应病理特征的改变^[12-13]。本研究结果显示,与 MSI-L 和 MSS 的伴肝转移晚期结直肠癌患者比较,MSI-H 患者的低分化和黏液腺癌比例更高、淋巴结转移数目和肝转移数目更多、CEA 水平更高($P<0.05$)。另外,目前关于 MSI 状态的研究认为,MSI-L 和 MSS 在生物学特征和临床特征上具有高度相似性,因而常常被归为一类,本研究对 MSI-L 患者和 MSS 患者的比较也未发现肿瘤病理特征的差异。以上结果表明,MSI-H 促进了伴肝转移晚期结直肠癌的病理进展,包括分化程度变化、远处转移增多、CEA 分泌增加。

研究认为,MSI-H 在早期结直肠癌和晚期结直肠癌中的生物学作用均与肿瘤局部的免疫应答有关,MSI-H 在结直肠癌早期促进淋巴细胞浸润、加强抗肿瘤免疫应答,在结直肠癌晚期代偿性增加免疫检查点、削弱抗肿瘤免疫应答、促进癌细胞的免疫逃逸^[12-13]。有研究显示,结直肠癌免疫逃逸可能与 PD-L1/PD-1 途径有关,PD-1 是一个负性共刺激受体,PD-L1 与受体 PD-1 结合后能够向下游传导抑制性信号,最终实现对淋巴细胞分化成熟及增殖的抑制效应^[14]。结直肠癌中 PD-L1 和 PD-1 高表达与病理进展有关,二者也是预后不良的相关因素^[15-16]。本研究结果显示,MSI-H 组患者原发灶和转移灶中 PD-L1 和 PD-1 水平均高于 MSI-L 组和 MSS 组,提示 MSI-H 在伴肝转移晚期结直肠癌的发生、发展过程中促进

PD-L1/PD-1 的表达,进而可能抑制抗肿瘤免疫应答、促进癌细胞的免疫逃逸。

对于确诊结直肠癌时已发生肝转移的患者,指南推荐采用系统性化疗方案进行辅助化疗,而后进行原发灶和转移灶的切除手术^[1-2]。一项胃癌相关的临床研究证实,错配修复 MLH1 表达缺失与化疗耐药相关,提示 MSI 状态可能影响化疗疗效,进而影响预后^[17]。本研究对伴肝转移的结直肠癌患者进行新辅助化疗,通过近期疗效的评价可知:MSI-H 患者的客观有效率、疾病控制率均低于 MSI-L 患者和 MSS 患者($P < 0.05$),提示 MSI-H 会影响伴肝转移的晚期结直肠癌患者的化疗疗效。在新辅助化疗完成后进行手术切除,通过随访可知 MSI-H 患者的累积无进展生存率均低于 MSI-L 患者和 MSS($P < 0.05$),提示 MSI-H 降低会对伴肝转移的晚期结直肠癌患者的预后产生不利影响。

综上所述,伴肝转移的结直肠癌原发灶内 MSI-H 率降低,MSI-H 与分化程度变化、淋巴结和肝脏转移增加、CEA 分泌增多等病理进展有关,也与 PD-L1/PD-1 表达升高、化疗近期疗效和远期预后不佳有关。本研究结果为认识 MSI 状态在转移性结直肠癌中的作用提供了一定依据,提示检测 MSI 对评估转移性结直肠癌病理进展和预后、制订精准治疗方案具有积极价值。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(10):734-741.
- [2] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组,中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018 版)[J]. 中华消化外科杂志,2018,17(6):527-539.
- [3] DIAO Z, HAN Y, CHEN Y, et al. The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103171.
- [4] BATTAGLIN F, NASEEM M, LENZ H J, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2018, 16(11): 735-745.
- [5] 解彤彤,胡静,杨觅,等. PD-1/PD-L1 在 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者临床试验中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(5):885-888.
- [6] PICARD E, VERSCHOOR C P, MA G W, et al. Relation-

ships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer [J]. Front Immunol, 2020, 6(11): 369.

- [7] RATOVO MANANA T, COHEN R, SVRCEK M, et al. Performance of next-generation sequencing for the detection of microsatellite instability in colorectal cancer with deficient DNA mismatch repair [J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 814-826.
- [8] GUPTA R, SINHA S, PAUL R N, et al. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(6): 548-559.
- [9] TOH J W T, PHAN K, REZA F, et al. Rate of dissemination and prognosis in early and advanced stage colorectal cancer based on microsatellite instability status: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Colorectal Dis, 2021, 36(8): 1573-1596.
- [10] LI X, WEN D, LI X, et al. Identification of an immune signature predicting prognosis risk and lymphocyte infiltration in colon cancer [J]. Front Immunol, 2020, 3(11): 1678.
- [11] TOOR S M, SASIDHARAN NAIR V, MURSHED K, et al. Tumor-infiltrating lymphoid cells in colorectal cancer patients with varying disease stages and microsatellite instability-high/stable tumors [J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(1): 64.
- [12] WANG C, GONG J, TU T Y, 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.
- [13] COHEN R, ROUSSEAU B, VIDAL J, et al. Immune checkpoint inhibition in colorectal cancer: microsatellite instability and beyond [J]. Target Oncol, 2020, 15(1): 11-24.
- [14] MASUGI Y, NISHIHARA R, YANG J, et al. Tumour CD274 (PD-L1) expression and T cells in colorectal cancer [J]. Gut, 2017, 66(8): 1463-1473.
- [15] PAYANDEH Z, KHALILI S, SOMI M H, et al. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(7-8): 5461-5475.
- [16] STEIN A, SIMNICA D, SCHULTHEIB C, et al. PD-L1 targeting and subclonal immune escape mediated by PD-L1 mutations in metastatic colorectal cancer [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7): e002844.
- [17] 周高云,林龙,林进维,等. MLH1 表达对胃癌患者预后及术前新辅助化疗反应的预测价值 [J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(1): 65-69.