

## • 综述 •

# 微卫星不稳定在结直肠癌预后及治疗指导中的研究进展\*

程钰, 庞皓玥, 段绍杰 综述, 胡凯文<sup>△</sup> 审校

100029 北京, 北京中医药大学 第二临床医学院 (程钰、庞皓玥、段绍杰); 100078 北京, 北京中医药大学东方医院 肿瘤科 (胡凯文)

**[摘要]** 微卫星不稳定是基因组不稳定的表现之一, 其在结直肠癌、乳癌、肺癌以及淋巴瘤等多种恶性肿瘤中均有存在, 并且对肿瘤的发生、发展以及预后转归起到关键作用。近年来, 国内外学者对微卫星不稳定的相关研究取得了显著成果, 尤其在结直肠癌领域, 其对结直肠癌免疫治疗和化学治疗的指导性意见已被纳入诊疗指南, 并且成为该病治疗以及预后指导上的重要分子指标。本文就此总结国内外相关研究进展, 以为后续研究工作提供指导。

**[关键词]** 微卫星不稳定; 结直肠癌; 综述; 预后

**[中图分类号]** R735.3+5; R735.3+7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.013

**引文格式:** Cheng Y, Pang HY, Duan SJ, et al. Progress on microsatellite instability in the prognosis and treatment of colorectal cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(3): 364-369. [程钰, 庞皓玥, 段绍杰, 等. 微卫星不稳定在结直肠癌预后及治疗指导中的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(3): 364-369.]

## Progress on Microsatellite Instability in the Prognosis and Treatment of Colorectal Cancer

Cheng Yu, Pang Haoyue, Duan Shaojie, Hu Kaiwen

Second Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China (Cheng Yu, Pang Haoyue, Duan Shaojie); Department of Oncology, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine & Second Clinical Medical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China (Hu Kaiwen)

**Corresponding author:** Hu Kaiwen, E-mail: kaiwenh@163.com

This study was supported by grants from Beijing Municipal Science & Technology Commission (NO. Z171100001717014).

**[Abstract]** Microsatellite instability is one of the manifestations of genomic instability, which is expressed in many malignant tumors such as colorectal cancer, breast cancer, lung cancer and lymphoma, and plays a key role in tumor occurrence, development and prognosis. In recent years, domestic and foreign scholars have made remarkable achievements in the research on microsatellite instability, especially in the field of colorectal cancer. Its guiding opinions on immunotherapy and chemotherapy for colorectal cancer have been included in guidelines. Microsatellite instability has become an important molecular indicator for guidance of the treatment and prognosis of the disease. This paper summarizes relevant research at home and abroad in order to provide guidance for follow-up research.

**[Key words]** Microsatellite instability; Colorectal cancer; Review; Prognosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的消

化道恶性肿瘤。随着人们生活习惯和饮食结构的改变, CRC 的患病率和死亡率迅速攀升, 并逐渐呈年轻化趋势, 严重危害国民健康<sup>[1-2]</sup>。基因组不稳定是 CRC 的主要特征之一, 具体包括微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI)、染色体不稳定和

**[收稿日期]** 2019-09-03 **[修回日期]** 2019-12-09

**[基金项目]** \* G20 工程创新研究项目 (编号: Z171100001717014)

**[通讯作者]** <sup>△</sup> 胡凯文, E-mail: kaiwenh@163.com

CpG 岛甲基化 (CpG island methylator phenotype, CIM-IP) 三个方面。微卫星是基因组中的一段具有高度突变性的简单重复序列,当微卫星在 DNA 复制过程中出现增减突变即称为 MSI。错配修复 (mismatch repair, MMR) 基因 (包括 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 等) 出现突变或表达异常造成的 MMR 蛋白缺乏 (MMR deficient, d-MMR) 是 MSI 出现的罪魁祸首。根据 MSI 突变位点数量的多少,可以将其划分为高 MSI 型 (MSI-H)、低 MSI 型 (MSI-L) 及无 MSI 型 (microsatellite stable, MSS)。其中,MSI-L 因与 MSS 具有高度相似的临床特征而常被归为一类。MSI-H 型 CRC 患者具有以下几个特点<sup>[3-6]</sup>:好发于右半结肠;以女性为主;粘液腺、印戒细胞癌多见;分化程度低;淋巴细胞浸润;淋巴转移较少。早在 20 世纪 80 年代初就有学者提出了 MSI 和 CRC 的预后相关<sup>[7]</sup>,近年来 MSI 在 CRC 中的治疗指导作用成为了研究热点,并形成了多个较为成熟的指南意见。本文关注 MSI 在 CRC 中的预后及治疗指导价值,收集最新国内外研究文献,探讨该领域的争议与不足,以期为后续研究工作提供指导。

## 1 MSI 在 CRC 中的预后作用的争议

MSI 在 CRC 中最早被发掘出的是其预后指导价值。国内主流观点长期对 MSI-H 的预后作用持乐观态度,然而国外近几年许多预后性研究却莫衷一是。研究者们发现部分 MSI-H 型 CRC 患者不仅出现相反的预后结果,还提示了令人担忧的相关分子线索。本章节探讨争议出现的缘由,试为研究者们带来启发。

### 1.1 MSI-H 型 CRC 的预后受到 TNM 分期影响

根据现有研究结果,笔者认为同样存在 MSI-H 特征的 CRC 出现不同预后差异主要受分期影响。MSI-H 在肿瘤各分期下的发生率不尽相同,其早期发生率可达 19.72%,晚期发生率远远低于早期,常不足 5%<sup>[8-9]</sup>。MSI-H 出现在结肠癌 I、II 期表明预后良好已被广泛接受,III 期的预后仍存在争议,IV 期结肠癌的 MSI-H 状态往往提示预后不良。早在 2005 年, Benatti 等<sup>[10]</sup>对所有分期的 CRC 患者进行统计,认为 MSI-H 型 CRC 在 II-III 期存在明显生存期优势,但在 IV 期的结果似乎走向相反的方向。而 Popat 等<sup>[11]</sup>的 meta 分析显示,MSI-H 型 CRC 的死亡风险在所有分期中一致较低。一项 2014 年包含 7 803 例患者数据的 meta 分析显示,III 期患者的

MSI 状态与预后没有明显相关性<sup>[12]</sup>。近期, Taieb 等<sup>[13]</sup>进行了一个 7 项研究的汇总,在 2 630 例 CRC 复发患者中行多变量分析,发现 III 期肿瘤患者在辅助化疗后免疫治疗前阶段,MSI-H /d-MMR 表型者拥有更好的预后。虽然许多研究<sup>[14-15]</sup>预见性地发现了 MSI-H 在 IV 期的 CRC 患者中预后较差的特征,但由于 MSI-H 占比过小,较低的样本量始终无法得出令人信服的结论。Venderbosch 等<sup>[9]</sup>的一项专门针对转移性 CRC 的 3 063 例 meta 分析中展示了具有 MSI-H/d-MMR 特征的患者更低的无进展生存期和总生存期,使得 IV 期 MSI-H 生存期更短的证据更为充分。有学者认为<sup>[16]</sup>,II 期 CRC 患者存在手术和辅助化疗的适应证及高获益结果,且 MSI-H 在该期占比较高,导致了 MSI-H 在总体上预示了一个更好的生存期。但我国一项纳入 271 例 II 期及 IV 期结肠癌的研究否定了这个观点;在早期和晚期样本比例接近 1:1 的情况下,该研究仍然得出了 MSI-H 提示预后良好的结果<sup>[17]</sup>。

进一步研究表明,MSI-H 型 CRC 不同分期下的预后差异可能与其分子生物学特性相关:1) 与周围免疫环境的相互作用:MSI 肿瘤显示出微环境 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 和活化 Th1 细胞的高浸润状态<sup>[18]</sup>,这或许是早期 MSI-H 型 CRC 较好预后的原因之一。但在肿瘤后期,为平衡这种高 Th1/CTL 微环境,MSI-H 型 CRC 上调多个免疫检查点形成免疫抑制环境,如 CTC 相关蛋白 4 (CTC-associated protein 4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1 和吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 等<sup>[19-20]</sup>。肿瘤细胞逃避免疫攻击,迅速增殖、转移,是晚期 MSI-H 预后较差的主要原因之一;2) 与肿瘤血管生长相关: Otto 等<sup>[21]</sup>发现 MSI-H 型较 MSS 型 CRC 肝转移患者拥有更高的循环内皮祖细胞和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平,这提示着 MSI-H 可能以某种通路促进肿瘤血管生成。同样, De Smedt 等<sup>[22]</sup>发现 MSI-H 型肿瘤相比 MSS 可以观察到更高的微血管密度。虽然有研究趋势倾向 MSI-H 与 VEGF 水平、成纤维细胞生长因子阳性率及微血管计数呈负相关<sup>[23-25]</sup>,并映射了 MSI-H 型 CRC 伴随了一种低侵袭、高预后的模式<sup>[26]</sup>,但笔者溯源得到的文献年代较早,并且上述临床研究对象均为可接受手术的早期患者,并不能反映晚期 MSI-H 在转移上的作用;3) 与肿瘤转移模式相关:一项针对晚期肿瘤的转移模式影响 MSI 预后的相关研究发现,存在 MSI-H 特征的血行淋巴转移 (肝、肺、

淋巴结)CRC 预后最差,而单纯性腹膜转移的 MSI-H 患者预后比各种转移模式的 IV 期 MSS 肿瘤患者都要好<sup>[27]</sup>。

### 1.2 MSI-H 型 CRC 的预后受人种及检测影响

MSI-H 在不同人种中分布情况存在差异,目前研究发现非裔美国人 CRC 患者 MSI-H 发生率最高达 45%,高加索人群约 8%~20%,而亚洲人最低,小于 <10%<sup>[28]</sup>。有研究发现<sup>[29]</sup>,东亚种族的 CRC 中 CIMP 高表达(CpG island methylator phenotype-high, CIMP-H)和 *BRAF* 突变率较低,而大多数散发性 MSI-H 型 CRC 来自 CIMP-H,MSI-H 又与 *BRAF* 存在一致性。因此,东亚 CRC 患者低 MSI-H 发生率可能和种族遗传或环境差异相关。围绕 MSI-H 型 CRC 存在的各种族基因异质性必然会对预后差异存在影响。同时,不同人种之间检测位点也有所不同。国内外对于 MSI-H 检测位点大多使用的是基于高加索人群的 MSI 基因座组, Bai 等<sup>[30]</sup>验证出 NCI MSI 组是更适合东亚 CRC 患者的 MSI 检测位点,该位点组由 2 个单核苷酸基因座(*BAT25*, *BAT26*)和 3 个二核苷酸基因座(*D2S123*, *D5S346*, *D17S250*)组成。目前国内对于 MSI-H 型 CRC 人群的筛选检测方法主要有免疫组化(immunohistochemistry, IHC)、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、二代测序、鉴定 d-MMR 等。因为 IHC 具有经济、快捷等优势,在临床试验中较为常用,但其针对 MSI 检测有效率仅 45%~75%。研究者们更主张通过 PCR 检测 MSI 或通过针对 dMMR 的 IHC 进行 MSI-H 型 CRC 筛查<sup>[28]</sup>。如此一来,MSI 检测位点及检测方法的不统一必然也会导致各方预后数据的误差。

### 1.3 MSI-H 型 CRC 的预后受其它通路影响

CRC 中可能存在多个微卫星相关分子通路,虽然目前研究还未能找到这些分子通路,但可从 MSI 与其他生物分子的互相影响中初见端倪。*BRAF* 突变与 MSI-H 呈正相关,并且是 IV 期 MSI-H 型 CRC 的不良预后因素之一,但部分研究通过调整肿瘤特征组合发现,MSI 状态可以调节 *BRAF* 的不良生存预后<sup>[31-33]</sup>。如果能够在分子层面解释 MSI 和 *BRAF* 突变之间的关系,或许能够为未来治疗打开突破口。国际 CRC 亚型联盟根据 CRC 生物学特征提出了 4 种分子亚型(consensus molecular subtypes, CMS),分别为 CMS1 (MSI 免疫型)、CMS2 (经典型)、CMS3 (代谢型)和 CMS4 (间质型)<sup>[34]</sup>。其中 CMS1 以高 MSI、高 CIMP 及 *BRAF* 突变的组合为主要分子特

征,高免疫浸润及免疫逃避为生物学特征,预后呈两极分化趋势,即总生存期长和复发后存活率低。虽然 CMS3 亚型中包含 MSI 特征,但低 CIMP、高 *KRAS* 突变的分子组合模式带来了代谢适应突变的生物学表现,以及中等预后结果。此外,MSI 在各个研究中的预后分歧还有可能受肿瘤位置(左、右半结肠)、统计学方法、环境因素等影响,在未来还有待更多的研究和讨论。

综上所述,MSI-H 型 CRC 的预后研究受到疾病分期、人种及检测、分子生物组合模式以及统计、病理等影响。IV 期 MSI-H 样本量的限制是导致前期预后性研究普遍乐观的主要原因之一,而扩大样本量或者荟萃分析是进一步研究的推荐方式。国内既往针对该预后性研究存在对人种差异认识不足、检测方法难以统一甚至统计上的错误,严格地控制试验、统计方法并进行全程、分期化的研究才能得出证据性更充分的结论。此外,MSI 相关基础研究也是未来的重要研究方向。我们可以看到 MSI-H 与不同分子的组合模式的变化会出现不同的预后,这种有趣的现象下究竟隐藏了多少分子通路值得我们进一步探讨。

## 2 MSI 对 CRC 治疗指导的进展

越来越多的研究发现,具有 MSI-H 特征 CRC 在不同治疗下预后明显不同,这开辟了使用 MSI 指导临床治疗的道路。

### 2.1 MSI 对手术的指导意义

目前研究认为<sup>[35]</sup>,II、III 期 MSI-H 型 CRC 患者在接受根治术的预后明显好于 MSS 型肿瘤。早期肿瘤行手术治疗已无可非议,那么我们是否可以使用 MSI 指导晚期肿瘤的手术治疗?手术根除寡转移瘤是 CRC 肝转移的治疗方法之一,已有研究证明有限肝转移在转移灶切除后可显著延长生存期<sup>[36]</sup>,但许多情况下仍不能阻止肿瘤的复发。临床风险评分(clinical risk score, CRS)认为<sup>[37-38]</sup>:转移灶 > 5 cm;首次手术淋巴结(+);肝转移前无病间隔 < 12 个月;肝转移灶 > 1 个;癌胚抗原 > 200 ng·mL<sup>-1</sup>是术后复发转移的主要危险因素。研究发现,MSI-H 型患者的 CRS 较 MSS 型患者显著偏高。因此,MSS 型的患者是手术根除寡转移瘤的优势人群,并且不推荐 MSI-H 型患者冒风险直接行寡转移灶切除<sup>[21]</sup>。那值得思考的是,MSI-H 型的 CRC 肝转移患者手术前期联合强化治疗是否可以改善其预后?这或许是未来研究的一个重点突破方向。

## 2.2 MSI 对化疗的指导意义

越来越多的研究证实了微卫星状态在化疗中的指导作用。II 期的 MSI-H 型 CRC 患者预后良好,且不能从 5-氟尿嘧啶 (fluorouracil 5-FU) 辅助化疗中获益已获得了业界一致认同<sup>[39]</sup>。目前 NCCN 结直肠癌临床实践指南<sup>[40]</sup> 已就此完善对 CRC 患者进行 MMR 及 MSI 检测的建议。因此“单纯接受手术治疗”是 II 期 MSI-H 型 CRC 的最佳治疗手段。那么 III 期 MSI-H 型 CRC 术后辅助化疗该如何抉择? NCCTG N0147 临床研究发现,奥沙利铂并没有表现出在 MSI-H 患者中的优势作用,但可以中和 5-FU 的较差疗效。另一项纳入该试验的汇总分析<sup>[41]</sup> 认为 MSI-H 是 III 期 CRC 患者 FOLFOX 辅助化疗的有利预后因素,肯定了奥沙利铂在 III 期 MSI-H 患者中的应用优势。Bertagnolli 等<sup>[42]</sup> 发现 MSI-H 患者接受伊立替康联合 5-FU 辅助化疗效果较好,但 OS 及安全性未见明显优势。国内一项细胞实验发现雷替曲塞能够对 MSI-H 型的 CRC 细胞株产生明显的促凋亡作用,或许可以进一步在临床上应用研究<sup>[43]</sup>。

## 2.3 MSI 对免疫治疗的指导意义

免疫治疗是当今研究热点,也是未来肿瘤治疗最有潜力的治疗手段。目前,只有一小部分人群可以从免疫检查点封锁治疗中获益。因此,筛选出该治疗的优势人群特征极为重要。在许多指标中,dMMR/MSI-H 显示出独特的优势。在进行 ICB 治疗时,PD-L1 的表达似乎与患者获益程度没有显著的相关性,但绝大多数 MSI-H 患者可以从免疫检查点抑制剂中获益<sup>[44]</sup>。并且,MSI-H 因为缺乏瘤内异质性,提示免疫检查点抑制剂对其存在更好的疗效、更低的耐药性、更小的失败率以及更少的重复检测率<sup>[29]</sup>。2017 年 ASCO 会议上 Andre 教授的团队肯定了 d-MMR/MSI-H 的 CRC 患者纳武单抗 + IPI 单抗可控的安全性及较好的临床效果。迄今为止,抗程序性细胞死亡-1 抑制剂 (pembrolizumab) 已被批准用于 d-MMR/MSI-H 难治性或转移性实体肿瘤,并且纳武单抗被批准用于具有 d-MMR/MSI-H 的 CRC 患者。然而,并不是所有 MSI-H 型 CRC 对免疫检查点抑制剂都敏感,免疫逃避机制也不仅仅这一条通路<sup>[45]</sup>。Brand 等<sup>[46]</sup> 发现 MSI-H 亚型中糖酵解增加与免疫抑制相关,这与糖酵解重要产物——乳酸能够抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞有关。并且,糖酵解酶与 MSI-H 肿瘤中的 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润也呈负相关,而 MSS 型 CRC 无此特征。这提示糖酵解抑制剂或许可以配合检查点治疗提高 MSI 肿瘤治疗有效率<sup>[47]</sup>。

## 3 总结与展望

CRC 的发病率和死亡率迅速升高,已经成为严重危害人类健康的恶性肿瘤之一,故而对其进行积极有效地预防和治疗显得尤为重要。随着科技水平的提高以及精准医学理念地引入,人们已经可以从基因层面对结直肠癌的病因进行研究。MSI 作为基因组不稳定的表现之一,其在 CRC 的发生、发展过程中发挥着重要作用,并且对 CRC 患者的治疗以及预后指导有重要意义,其临床价值值得更多学者深入研究。未来,可以将基因组与转录组、蛋白质组学等多个层面相整合并且不断探索,为 CRC 患者带来最佳的防治方案,为人类健康事业做贡献。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

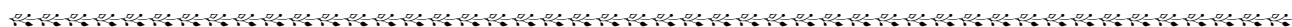
**文章版权:** 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

### [参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clinician, 2017.
- [2] 张澍田. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(17): 14.
- [3] Ghidini M, Petrelli F, Tomasello G. Right versus left colon cancer: Resectable and metastatic disease[J]. Curr Treat Opt Oncol, 2018, 19(6): 31.
- [4] Kloor M, Staffa L, Ahadova A, et al. Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399(1): 23-31.
- [5] Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Kidney International, 2015, 88(2): 350-359.
- [6] Nitsche U, Friess H, Agha A, et al. Prognosis of mucinous and signet-ring cell colorectal cancer in a population-based cohort[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(11): 2357-2366.
- [7] Sinicrope FA. The role of microsatellite instability testing in management of colorectal cancer[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2016,

- 14(7):476-479.
- [8] 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.
- [9] Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(20):5322-5330.
- [10] Benatti P, Gafà R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23):8332-8340.
- [11] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3):609-618.
- [12] Sargent DJ, Shi Q, Yothers G, et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5):3507.
- [13] Taieb J, Shi Q, Pederson L, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: Results of an ACCENT pooled analysis of seven studies[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9):1466-1471.
- [14] Garrigou S, Perkins G, Garlan F, et al. A study of hypermethylated circulating tumor DNA as a universal colorectal cancer biomarker[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(8):1129-1139.
- [15] Diaz LA Jr, Williams R T, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers[J]. *Nature*, 2012, 486(7404):537-540.
- [16] Yanping X, Freeman G J. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1):16-18.
- [17] 刘超, 姬乐, 白铁成. MSI 状态与 II 期、IV 期结肠癌患者预后及其临床病理特征的相关性分析及思考[J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2019, 13(3):283-286.
- [18] Gubin M M, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):577-581.
- [19] Angelova M, Charoentong P, Hackl H, et al. Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy[J]. *Genome Bio*, 2015, 16(1):64.
- [20] Becht E, de Reyniès A, Giraldo N A, et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16):4057-4066.
- [21] Otto W, Macrae F, Sierdziński J, et al. Microsatellite instability and manifestations of angiogenesis in stage IV of sporadic colorectal carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1):e13956.
- [22] De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, et al. Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: Analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3):500-509.
- [23] Wynter CV, Simms LA, Buttenshaw RL, et al. Angiogenic factor VEGF is decreased in human colorectal neoplasms showing DNA microsatellite instability[J]. *J Pathology*, 1999, 189(3):319-325.
- [24] Miyamoto N, Yamamoto H, Taniguchi H, et al. Differential expression of angiogenesis-related genes in human gastric cancers with and those without high-frequency microsatellite instability[J]. *Cancer Letters*, 2007, 254(1):42-53.
- [25] 孙国钢, 宋新江. 微卫星不稳定、血管内皮生长因子表达情况与大肠癌患者病理特征及预后相关性分析[J]. *浙江创伤外科*, 2016, 21(4):615-618.
- [26] 付极, 林国乐. 分子诊断技术在结直肠癌个体化精准治疗中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(1):22-26.
- [27] 李田园. 原发肿瘤部位及 MSI 状态与结直肠癌患者临床病理特征、生存预后的相关性分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [28] Ryan E, Sheahan K, Creavin B, et al. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116:38-57.
- [29] Kim J H, Kang G H. Molecular and prognostic heterogeneity of microsatellite-unstable colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15):4230-4243.
- [30] Bai W, Ma J, Liu Y, et al. Screening of MSI detection loci and their heterogeneity in East Asian colorectal cancer patients[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5):2157-2166.
- [31] Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of mutation in colorectal cancer: An updated meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2019, 10(10):2332-2341.
- [32] Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5):1032-1038.
- [33] Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW, et al. BRAF mutation status and survival after colorectal cancer diagnosis according to patient and tumor characteristics[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(10):1792-1798.
- [34] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11):1350-1356.
- [35] Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):466-474.
- [36] Creasy JM, Sadot E, Koerkamp B G, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: What factors preclude cure? [J]. *Surgery*, 2018, 163(6):1238-1244.
- [37] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 1999, 230(3):309-321.

- [38] Alawadi Z, Phatak UR, Hu CY, et al. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer [J]. *Cancer*, 2017, 123(7) : 1124 - 1133.
- [39] Liping Z, Jiang Z, Bin Y, et al. Correlations between microsatellite instability, ERCC1/XRCC1 polymorphism and clinical characteristics, and FOLFOX adjuvant chemotherapy effect of colorectal cancer patients[J]. *Cancer Genet*, 2017, 218-219 : 51-57.
- [40] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Guidelines Insights : Colon Cancer, Version 2. 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4) : 359-369.
- [41] Zaanani A, Shi Q, Taieb J, et al. Role of deficient DNA mismatch repair status in patients with stage III colon cancer treated with FOLFOX adjuvant chemotherapy : A pooled analysis from 2 randomized clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3) : 379-383.
- [42] Bertagnoli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer : Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(11) : 1814-1821.
- [43] 封革, 陈慧敏, 胡萍, 等. 雷替曲塞对微卫星高度不稳定的结肠癌细胞凋亡的作用及临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(12) : 1610-1613.
- [44] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9) : 1182 - 1191.
- [45] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26) : 2509-2520.
- [46] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5) : 657-671.
- [47] Vasaikar S, Huang C, Wang X, et al. Proteogenomic analysis of human colon cancer reveals new therapeutic opportunities [J]. *Cell*, 2019, 177(4) : 1035-1049.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《肿瘤预防与治疗》杂志关于加入开放科学计划(OSID)的声明

本刊自 2019 年 9 月起,加入 OSID(英文全称:Open Science Identity,简称 OSID)开放科学计划。OSID 开放科学计划是由国家新闻出版署出版融合发展(武汉)重点实验室发起,面向学术期刊行业的一项开放科学公益性计划。

每篇论文将拥有专属的 OSID 码,作者可在码内对论文作者、研究背景、学术价值等问题进行语音阐述,也可上传论文的补充性数据与材料(图片或视频),使论文成果更加立体化展现,增强论文质量,提升论文的阅读量和下载量和引用率,扩大论文和作者的影响力。此项计划能帮助作者提升论文影响力,拓展学术人脉与资源。

本刊编辑部