

· 特别推荐论著 ·

程序性死亡蛋白-1 抑制剂单药新辅助治疗局部进展期错配修复缺陷或微卫星高度不稳定结直肠癌的安全性及其疗效

裴风云¹ 吴晶晶¹ 赵严冬² 何婉³ 黄美近¹ 黄俊^{1,4,5}

¹中山大学附属第六医院结直肠肛门外科, 广州 510655; ²中山大学附属第六医院病理科, 广州 510655; ³深圳市人民医院肿瘤内科, 深圳 518020; ⁴广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室, 广州 510655; ⁵广东省胃肠病学研究所, 广州 510655

通信作者: 黄俊, Email: huangj97@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 探究程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂用于局部进展期错配修复缺陷(dMMR)或微卫星高度不稳定(MSI-H)结直肠癌新辅助治疗的安全性及疗效。方法 采用描述性病例系列研究方法, 回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 3 月间, 中山大学附属第六医院结直肠肛门外科收治的 8 例初诊影像学分期为 T₃₋₄N₀₋₂M₀ 的 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者, 其中男性 5 例, 女性 3 例; 中位年龄为 57.5(41~69)岁; 3 例患者肿瘤临床 TNM 分期为 II 期, 5 例为 III 期。所有患者在接受根治性手术前均接受了 6 个疗程单药 PD-1 单抗探索性治疗。观察指标: (1) 治疗情况; (2) 不良事件发生情况; (3) 根治性手术结果。结果 全组 8 例患者经完整新辅助免疫治疗后, 7 例达到病理完全缓解(pCR), 主要病理缓解(mPR) 8 例。全组患者接受新辅助免疫治疗后, 均未发生 3 级及以上免疫治疗相关不良事件(CTCAE 5.0 版); 8 例患者中有 6 例发生了 13 例次 1~2 级免疫治疗相关不良事件, 包括食欲减退(3 例次)、头晕(2 例次)、口干(2 例次)、关节痛(1 例次)、血清转氨酶升高(1 例次)、味觉障碍(1 例次)、瘙痒或皮疹(1 例次)、恶心(1 例次)和睡眠障碍(1 例次); 另 2 例患者未发生任何免疫治疗相关不良事件。在末次新辅助治疗结束后中位 21.5(16.0~30.0) d 内, 所有患者均进行了肿瘤根治性切除手术。全组患者未发生因免疫治疗相关不良事件而推迟根治性手术的情况, 术后均未发生肠梗阻、吻合口出血、吻合口狭窄、吻合口漏以及切口感染等手术相关不良事件。结论 本研究采用的单药新辅助免疫治疗方案对局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者是安全的, 且显著有效。

【关键词】 结直肠癌; 错配修复缺陷; 微卫星高度不稳定; 新辅助免疫治疗; 程序性死亡蛋白-1 抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81972885); 中山大学附属第六医院“1010”计划项目 [1010CG(2020)-20]

结直肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 我国结直肠癌的发病率呈不断上升趋势^[1]。根据错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白在结直肠癌患者中的表达状态, 可将结直肠癌分为错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)和错配修复正常

(mismatch repair proficient, pMMR)两种类型^[2-3]。人类 MMR 基因在转录和翻译后可以表达相应的 MMR 蛋白, 任意 MMR 蛋白的表达缺失均会导致细胞错配修复功能的缺陷, DNA 复制过程中的 dMMR 将导致微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的积

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220116-00024

收稿日期 2022-01-16 本文编辑 万晓梅

引用本文: 裴风云, 吴晶晶, 赵严冬, 等. 程序性死亡蛋白-1 抑制剂单药新辅助治疗局部进展期错配修复缺陷或微卫星高度不稳定结直肠癌的安全性及其疗效[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(3): 257-261.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220116-00024.



累^[2,4]。随着免疫治疗在肿瘤治疗领域研究的不断深入, dMMR 或微卫星高度不稳定 (MSI-high, MSI-H) 结直肠癌患者被认为是免疫治疗的潜在受益人群^[5]。2015 年 KEYNOTE-016 (NCT01876511) 的研究结果竖立了结直肠癌免疫治疗的里程碑, 相较于传统的新辅助化疗方案, 免疫治疗对部分 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者疗效非常显著^[6]。2020 年的三期临床研究 KEYNOTE-177 (NCT02563002) 显示, 帕博利珠单抗治疗晚期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌相较于标准一线治疗方案 (化疗±贝伐珠单抗或西妥昔单抗), 其安全性与有效性更为出色^[7-8]。基于该研究, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式批准帕博利珠单抗成为晚期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌的一线治疗用药。2021 版中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 结直肠癌诊疗指南特别将晚期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者单独列出, 推荐所有一线、二线和三线治疗使用免疫治疗, 进一步提升了免疫治疗在结直肠癌治疗中的地位。

晚期结直肠癌患者中, dMMR 或 MSI-H 结直肠癌仅占 4%, 而局部进展期结直肠癌患者中 dMMR 或 MSI-H 的比例则上升到了 12%~20%^[9-10]。目前, 各大临床指南均推荐免疫治疗用于不可切除的晚期或转移性 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌, 而局部进展期结直肠癌一线新辅助免疫治疗的数据仍然匮乏。2021 年 10 月, 中山大学附属第六医院邓艳红团队 PICC (NCT03926338) 二期临床试验提示, 特瑞普利单抗单药新辅助治疗 (2 周/疗程, 6 个疗程) 可切除 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌的病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率可达 64.7%^[11]。作为一项针对局部进展期 dMMR 或 MSI-H

结直肠癌开展的二期临床研究, PICC 试验在很大程度上推动了免疫治疗在 dMMR 或 MSI-H 局部进展期结直肠癌新辅助治疗中的应用。然而, 免疫治疗在局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌新辅助治疗方案中的标准、安全性和疗效, 仍需要进行更多的临床探索。

因此, 我们探索性开展了程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂单药新辅助治疗局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌, 分析并探讨 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌接受单药免疫新辅助治疗方案的安全性和有效性。

资料与方法

一、研究对象

采用描述性病例系列研究方法, 回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 3 月间, 中山大学附属第六医院结直肠肛门外科收治的 8 例影像学分期为 T₃₋₄N₀₋₂M₀ 的 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者。其中男性 5 例, 女性 3 例, 中位年龄为 57.5 (41~69) 岁, 3 例患者临床 TNM 分期为 II 期, 5 例为 III 期。全组患者均通过免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 确诊为 dMMR, 其中 4 例为 MLH1 和 PMS2 缺失, 2 例为 MSH2 和 MSH6 缺失, 1 例为 PMS2 缺失, 1 例为 MSH2 缺失。聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 或高通量测序 (next generation sequence, NGS) 检测结果显示, 7 例为 MSI-H, 另外 1 例为微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS)。8 例患者的具体临床基线资料见表 1。本研究收集的所有数据均已告知患者, 并且获取患者知情同意。本研究经医院伦理委员会审批通过 (审批号: 2022ZSLYEC-30)。

表 1 本研究中接受免疫治疗的 8 例结直肠癌患者临床信息

编号	年龄(岁)	性别	原发肿瘤位置	免疫治疗前临床 TNM分期	免疫治疗后临床 TNM分期	肿瘤退缩 反应	肿瘤退缩 分级	末次免疫治疗 至手术间期(d)	病理类型
1	69	女	横结肠	T ₃ N _{1b} M ₀	T ₃ N _{1b} M ₀	pCR	0	23	中分化腺癌
2	41	女	升结肠	T _{3-4a} N ₁ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀	mPR	1	20	中分化腺癌
3	48	男	横结肠	T ₃ N _{1b} M ₀	T ₃ N ₁ M ₀	pCR	0	23	中分化腺癌
4	53	男	直肠	T ₃ N ₀ M ₀	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	pCR	0	16	低分化腺癌
5	65	男	升结肠	T ₃ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀	pCR	0	30	中分化腺癌
6	60	男	横结肠	T ₃ N ₀ M ₀	T ₀₋₁ N ₀ M ₀	pCR	0	28	中分化腺癌
7	61	男	肝曲结肠	T _{4a} N _{2b} M ₀	T _{3b} N ₀ M ₀	pCR	0	17	中分化腺癌
8	55	女	乙状结肠	T ₃ N ₂ M ₀	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	pCR	0	16	黏膜内癌

注:pCR:病理完全缓解;mPR:主要病理缓解;TNM分期及肿瘤退缩分级均采用美国癌症联合委员会(AJCC)标准

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)初诊影像学诊断 T₃₋₄N₀₋₂M₀;(2)PCR、NGS、IHC 诊断为 MSI-H 或 dMMR 结直肠癌;(3)患者美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分^[12]均为 0 或 1 分;(4)既往未接受过结直肠手术治疗;(5)既往无化疗或放疗史;(6)既往无生物治疗、免疫治疗或其他实验性药物治疗史。

排除标准:(1)多原发结直肠癌、合并家族性腺瘤性息肉病;(2)药物控制不良的严重高血压;(3)心律失常需要接受抗心律失常治疗(β -阻断剂或地高辛除外);(4)存在任何不稳定的状况或可能危及患者安全性以及依从性的情况。

三、治疗方法

所有患者均在每个治疗周期的第 1 天内接受静脉滴注 200 mg 信迪利单抗注射液(1 h 滴完)的新辅助免疫治疗方案,每个疗程持续时间为 3 周,共 6 个疗程。所有患者的根治性切除手术计划在末次免疫治疗结束后 14~30 d 内完成。

四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)治疗反应:包括新辅助免疫治疗后 pCR 率;(2)单药新辅助免疫治疗后的不良事件发生情况;(3)根治性手术结果。

评价标准:(1)pCR:定义为根治性手术切除的结直肠原发病灶和所有取样的区域淋巴结通过病理学检查不能发现任何浸润性肿瘤细胞残留^[13]。(2)不良事件分级:通过美国卫生及公共服务部发布的常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版评估患者接受新辅助免疫治疗的安全性^[14]。CTCAE 基于下述的基础准则对每个不良事件的严重程度(1 级至 5 级)作了特定的临床描述:1 级:轻度,无需治疗;2 级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗;3 级:严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命,可导致住院或者延长住院时间或致残;4 级:危及生命,需要紧急治疗;5 级:与不良事件相关的死亡^[14]。

五、随访方法

所有患者均将在手术治疗后的第 1 年内每 3 个月接受复查随访。每次随访期间,所有患者均需要进行血液分析、肿瘤标志物检测及胸腹部联合 CT 检查。如果患者的前 4 次随访结果正常,之后的随访将延长至每半年 1 次。末次随访时间为 2021 年 12 月 26 日。

六、统计学方法

所有数据均采用 SPSS 24.0 统计软件进行处理。所有不服从正态分布的连续数据均以 *M*(范围)表示。计数资料则以绝对数表示。

结 果

一、治疗情况

所有患者均按计划完成 6 个疗程的单药 PD-1 抑制剂免疫治疗。术后病理学检查结果显示,所有患者均达到了主要病理缓解,7 例患者实现了 pCR。

二、治疗相关不良事件

所有患者均未发生 3 级及以上不良事件。8 例患者中有 6 例发生了 13 例次 1~2 级免疫治疗相关不良事件,所有免疫治疗相关不良事件均在治疗期间经对症处理恢复。本研究不良事件见表 2。

表 2 本研究免疫治疗相关不良事件汇总

治疗相关不良事件	分级		
	1 级	2 级	3 级
任何(例)	6	2	0
食欲减退(例次)	3	0	0
头晕(例次)	2	0	0
口干(例次)	2	1	0
关节痛(例次)	1	1	0
转氨酶升高(例次)	1	0	0
味觉障碍(例次)	1	0	0
瘙痒或皮疹(例次)	1	0	0
恶心(例次)	1	0	0
睡眠障碍(例次)	1	0	0

三、根治性手术结果

在末次新辅助免疫治疗结束后中位 21.5(16~30) d 内,所有患者均进行了肿瘤根治性切除手术。无任何患者的根治性切除手术因免疫治疗相关不良事件而推迟。所有患者手术顺利均未发生术后肠梗阻、吻合口漏、狭窄、瘘以及切口感染等手术并发症。所有患者的随访结果均未提示有复发征象。

讨 论

本研究中的 8 例局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者均从单药新辅助免疫治疗中显著获益,其 pCR 率显著高于报道的免疫治疗研究报道^[11,15]。相较于传统新辅助治疗方案,免疫治疗对 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者的治疗优势已经非常明

确^[4,16-17]。本研究所采用的新辅助免疫治疗方案不仅可以帮助局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者达到理想的术前降期效果,7 例患者在接受完整的新辅助免疫治疗后达到 pCR。基于新辅助免疫治疗在局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌治疗领域的高 pCR 率,未来免疫治疗在局部进展期 dMMR 或 MSI-H 低位直肠癌患者、尤其需要保器官、保功能等领域,非常值得探索与验证。

尽管相关临床研究证实了免疫治疗用于 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌是安全有效的,然而 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌具体免疫治疗方案,例如是否单药免疫、联合 CTLA-4 阻滞剂双免疫、以及联合 COX-2 抑制剂等仍处于探索阶段。NICHE 试验(NCT03026140)中采用纳武利尤单抗联合伊匹单抗[纳武利尤单抗 3 mg/kg(day1, day15)+伊匹单抗 1 mg/kg(day1)]的新辅助免疫治疗方案,试验组 pCR 率为 60.0%(12/20)^[15]。PICC 试验(NCT03926338)中,采用特瑞普利单抗联合或不联合塞来昔布(3 mg/kg, 2 周/疗程,6 个疗程)的新辅助免疫治疗方案,结果显示:联合用药组的 pCR 率为 15/17,而单药组 pCR 率为 11/17^[11]。而在本研究中,所有患者接受的是单药信迪利单抗新辅助免疫治疗方案(200 mg/疗程,3 周/疗程,6 个疗程),治疗后患者 pCR 高达 7/8,唯一没有 pCR 的患者是 dMMR 且 MSS 者,即便如此,该例患者经新辅助免疫治疗仍达到主要病理缓解。目前,相比已报道的局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌新辅助免疫治疗方案,本研究获得了较好的单药新辅助免疫治疗的 pCR 率,这可能与该方案术前免疫治疗周期及治疗间隔时间较长、免疫治疗的拖尾效应等有关。同时,本研究没有任何患者发生 3 级及以上免疫治疗相关不良事件,发生 1~2 级免疫治疗相关不良事件比例为 6/8,证明本研究所采用新辅助免疫治疗方案是安全的。本研究记录的所有不良事件在其他相关免疫治疗研究均有报道^[11, 18-19]。基于以上研究数据,本研究采用的免疫治疗方案值得进一步开展临床二期及三期研究验证。

在本研究队列中,所有患者的 MMR 蛋白表达状态通过 IHC 检测,并通过 PCR 或 NGS 检测了所有患者的 MSI 状态。所有患者的 MMR 蛋白表达状态均为 dMMR,仅 1 例患者的 MSI 与 dMMR 表达状态未表现出一致性,该患者为 MSS。值得注意的是,该例 dMMR 且 MSS 结肠癌患者正是本研究队列中新辅助

免疫治疗后唯一未能达到 pCR 的个案。因此,本研究所有满足 dMMR 并且 MSI-H 的结直肠癌患者在接受单药免疫抑制剂方案治疗后均实现了 pCR。尽管研究指出 IHC 和 PCR 或 NGS 检测对 MMR 和 MSI 均能够表现出较高的敏感性和特异性,并且两者检验结果的一致性>95%^[4,20]。考虑到 MMR 表达状态和 MSI 状态不一致时,相较于 dMMR 且 MSI-H 结直肠癌的新辅助免疫治疗结局可能会有所差异。因此,对于推荐使用新辅助免疫治疗的 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者,接受新辅助免疫治疗前进行 IHC 确定 MMR 蛋白表达状态、并且同时进行 PCR 或 NGS 确定 MSI 状态,是必不可少的。

当然,该研究存在一定的局限性:主要包括样本量较小与随访时间不足。因此,根据该研究的结果,同时参考 CheckMate-142 研究(NCT02060188)在晚期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌免疫治疗的数据^[21],该研究团队已经设计并注册了针对 dMMR 或 MSI-H 下段直肠癌单药免疫治疗达到 pCR 后等待观察的前瞻性临床二期研究(NCT04643041)。

综上所述,本研究制定的单药 PD-1 抑制剂新辅助免疫治疗方案对局部进展期 dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者来说是安全并且显著有效的。dMMR 或 MSI-H 结直肠癌患者在接受新辅助免疫治疗前,应当同时进行 IHC 和 NGS 或 PCR 双重检测,以确认患者的 MMR 和 MSI 状态。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

贡献声明 裴风云负责文章撰写,随访;吴晶晶负责文章撰写,疗效预测;赵严冬负责病理分析诊断;何婉负责不良事件处理记录、报告,免疫治疗相关不良事件处理指导;黄美近负责课题指导;黄俊负责课题设计,免疫治疗及手术实施

参 考 文 献

- [1] Lu B, Li N, Luo CY, et al. Colorectal cancer incidence and mortality: the current status, temporal trends and their attributable risk factors in 60 countries in 2000-2019 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(16): 1941-1951. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001619.
- [2] Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer [J]. Curr Treat Options Oncol, 2015, 16(7): 30. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2.
- [3] 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. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [4] De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer [J]. Acta Biomed, 2018, 89(9-S):

- 97-101. DOI:10.23750/abm.v89i9-S.7960.
- [5] Toh JWT, de Souza P, Lim SH, et al. The potential value of immunotherapy in colorectal cancers: review of the evidence for programmed death - 1 inhibitor therapy [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(4):285-291. DOI:10.1016/j.clcc.2016.07.007.
- [6] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [7] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 18): LBA4. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4.
- [8] André 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
- [9] Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(3): 153-162. DOI:10.1038/nrclinonc.2009.237.
- [10] Lee MKC, Loree JM. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(Suppl 1): S7-S15. DOI:10.3747/co.26.5719.
- [11] 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 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- [12] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6):649-655.
- [13] Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33):5344-5351. DOI:10.1200/JCO.2008.17.5299.
- [14] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5 [EB/OL]. (2017-11-27) [2022-01-16]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [15] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):566-576. DOI:10.1038/s41591-020-0805-8.
- [16] Wensink GE, Elferink M, May AM, et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 399-406. DOI:10.1038/s41416-020-01076-0.
- [17] Amonkar M, Norquist JM, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 665-677. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00064-4.
- [18] Liu DX, Li DD, He W, et al. PD-1 blockade in neoadjuvant setting of DNA mismatch repair-deficient / microsatellite instability-high colorectal cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1711650. DOI:10.1080/2162402X.2020.1711650.
- [19] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [20] Zhang X, Li J. Era of universal testing of microsatellite instability in colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2013, 5(2): 12-19. DOI:10.4251/wjgo.v5.i2.12.
- [21] Overman MJ, Lonardi S, Wong K, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient / microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9901.