

人类白细胞抗原-I 类及 β_2 M 在结直肠癌中的表达情况及其与临床病理特征的关系研究

谢文龙^{1,2}, 竹萱^{1,2}, 李婷^{1,2}, 肖雪²

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610072; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 病理科, 四川 成都 610072

【摘要】目的 分析人类白细胞抗原(HLA)-I 类抗原呈递通路的关键分子 HLA-I 类和 β_2 M 在错配修复缺陷/高度微卫星不稳定(MMRd/MSI-H)型结直肠癌中的表达情况,及其与 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)浸润、抗程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)表达以及其他临床病理特征的相关性。**方法** 从四川省人民医院病理科筛选出 133 例 MMRd/MSI-H 型结直肠癌,根据 HLA-I 类和 β_2 M 的表达状态分为 HLA-I 类/ β_2 M 表达正常组和 HLA-I 类/ β_2 M 表达缺失组。比较不同组别中 CD8⁺肿瘤浸润 T 淋巴细胞(TILs)密度、PD-L1 表达状态及其他临床病理特征的差异。分析 HLA-I 类、 β_2 M 及 PD-L1 的表达状态预测 CD8⁺TILs 浸润情况的价值。**结果** 31.6% 的 MMRd/MSI-H 肿瘤存在不同程度的 HLA-I 类缺失;48.1% 的 MMRd/MSI-H 肿瘤存在不同程度的 β_2 M 缺失。其中 PD-L1 阳性率在 HLA-I 类正常肿瘤为 38.5%, HLA-I 类缺失肿瘤为 28.6%, β_2 M 正常肿瘤为 42%, β_2 M 缺失肿瘤为 28.1%。 β_2 M 正常肿瘤比 β_2 M 缺失肿瘤具有更多的 CD8⁺TILs($P<0.01$),且 PD-L1 阳性肿瘤比 PD-L1 阴性肿瘤具有更多的 CD8⁺TILs($P<0.0001$)。肿瘤的组织学类型、肿瘤级别、肿瘤分期、PD-L1 阳性率以及缺失的错配修复蛋白与 HLA-I 类和 β_2 M 表达情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HLA-I 类、 β_2 M 和 PD-L1 预测 CD8⁺TILs 浸润情况的 AUC 分别为 0.5963、0.6561 和 0.7667。**结论** 49.1% 的 MMRd/MSI-H 结直肠癌具有 HLA-I 类抗原呈递通路的关键分子表达缺陷; β_2 M 和 PD-L1 可能作为补充性标志物进一步筛选接收免疫治疗的 MMRd/MSI-H 直结肠癌患者。

【关键词】 人类白细胞抗原 -I 类;结直肠癌

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0066-06

Expression of human leukocyte antigen class I and β_2 M in colorectal cancer and their relationship with clinicopathological features XIE Wen-long^{1,2}, ZHU Xuan^{1,2}, LI Ting^{1,2}, XIAO Xue² 1. School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China; 2. Department of Pathology, Sichuan Academy of Medical Science & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 XIAO Xue

【Abstract】Objective To analyze the expressions of human leukocyte antigen class I (HLA-I) and β_2 -microglobulin (β_2 M) of the HLA-I antigen presentation pathway in mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (MMRd/MSI-H) colorectal cancers, and to analyze their correlation with CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte (CTL) infiltration, expression of programmed death ligand-1 (PD-L1), and other clinicopathological features. **Methods** A total of 133 MMRd/MSI-H colorectal cancer cases were selected from the Department of Pathology of Sichuan Provincial People's Hospital. Based on the expression status of HLA-I and β_2 M, tumors were classified into a HLA-I/ β_2 M-normal expression group and a HLA-I/ β_2 M-deficiency group. Differences in CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) density, PD-L1 expression status, and other clinicopathological features were compared between the two groups. The predictive value of HLA-I, β_2 M, and PD-L1 expression for CD8⁺ TILs was then analyzed. **Results** Among the MMRd/MSI-H tumors, 31.6% tumors had varying degrees of HLA-I loss and 48.1% tumors had varying degrees of β_2 M loss. Among them, the PD-L1 positivity rate was 38.5% in HLA-I normal tumors, 28.6% in HLA-I deleted tumors. The PD-L1 positivity rate was 42% in β_2 M normal tumors, and 28.1% in β_2 M deleted tumors. Tumors with normal β_2 M expression had higher CD8⁺ TILs density compared to those with β_2 M deficiency ($P<0.01$). PD-L1 positive tumors had higher CD8⁺ TILs density than PD-L1 negative tumors ($P<0.0001$). HLA-I and β_2 M expression status were not associated with histological type, tumor grade, tumor stage, PD-L1 positivity, or the type of deficient mismatch repair protein ($P>0.05$). The areas under the ROC curve (AUC) for predicting CD8⁺ TILs were 0.5963 for HLA-I, 0.6561 for β_2 M, and 0.7667 for PD-L1. **Conclusions** 49.1% of MMRd/MSI-H colorectal cancers have defective expression of key molecules of the HLA-I class antigen presentation pathway. β_2 M and PD-L1 may serve as supplementary markers to further screen MMRd/MSI-H colorectal cancer patients receiving immunotherapy.

【Key words】 HLA-I; β_2 M;Colorectal cancer

人细胞介导的适应性免疫反应受人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-I 类的调节。HLA 分子是人类(major histocompatibility complex,

MHC)的名称,HLA class 1 是细胞表面的糖蛋白,其主要功能是呈递内源性抗原以供 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)识别和应答,活化后的 CD8⁺ CTL 可识别并杀死肿瘤细胞^[1]。HLA class 1 在 CD8⁺ CTL 的浸润中起到了至关重要

【基金项目】 四川省科技计划项目(编号: 2022YFS0601)

【通讯作者】 肖雪

的作用^[2]。近年来,免疫治疗成为肿瘤治疗的新热点,免疫检查点是存在于 CTL 表面的一种分子,对免疫系统起负性调控作用^[3],如程序性死亡蛋白-1(programmed death protein1,PD-1)。其与肿瘤细胞表达的 PD-L1 结合后会导致 CTL 功能失活。相比于错配修复正常(mismatch repair proficient,MMRp)型肿瘤的客观响应率(objective response rate,ORR)仅有 7.1%~33.3%^[4~7];而错配修复缺陷/高度微卫星不稳定(mismatch repair deficiency,MMRd/microsatellite instability-high,MSI-H)型肿瘤对免疫治疗更加敏感,其 ORR 约为 53%^[8]。MMRd/MSI-H 可导致 DNA 突变在肿瘤细胞中积累,产生足够的肿瘤新抗原以增强肿瘤免疫原性,通过 HLA class 1 通路关键分子的表达,使 CD8⁺肿瘤浸润 T 淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TILs)进一步增殖分化为效应 T 细胞,是免疫疗法成功的关键^[9,10]。但是,HLA class 1 通路的关键分子缺失将造成 CD8⁺TILs 浸润不足,影响 MMRd/MSI-H 肿瘤免疫治疗的敏感性^[11]。本文主要研究 HLA-I 类和 β_2 M 在 MMRd/MSI-H 结直肠癌中的表达状态,其与 CD8⁺TILs 密度、PD-L1 表达情况以及其它临床病理特征的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择四川省人民医院病理科 2019 年 7 月到 2022 年 7 月的 133 例 MMRd/MSI-H CRC 石蜡包埋(Formalin-fixed, paraffin-embedded,FFPE)样本。纳入标准:①术前未接受放化疗治疗。②病理组织学明确为结肠癌或直肠癌。③筛选样本经过 2 名病理医师进行相关病理诊断复核。随后根据在 MSH2、MSH6、MLH1 和 PMS2 这四种蛋白中至少有一种缺失(见图 1)。排除标准:①肿瘤组织样本量过少;②术前进行放化疗治疗。本研究已获得患者知情同意,并经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 送检组织均经中性甲醛固定、脱水、石蜡包埋、以 4 μ m 厚度进行连续切片,进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色。将切片在 60℃ 下孵育 1 h,进行二甲苯脱蜡,先后通过浓度依次降低的酒精孵化再水合。使用 pH=6.0 的柠檬酸钠在高压锅内抗原修复,待其自然冷却后用 H₂O₂ 封闭。苏木素染色后,滴加第一抗体(primary antibody):对 MSH2(克隆 RED2)、MSH6(克隆 EP49)、MLH1(克隆 ES05)、PMS2(克隆 EP51)、PD-L1、 β_2 M、CD8(克隆 SP16)以及 HLA Class 1ABC(克隆 EMR8-5),将切片置于 4℃ 冰箱内孵育。第二天滴加第二抗体(second antibody)后放于 37℃ 孵箱中。后用免疫组化 EnVision 法(与二抗偶联的酶偶联聚合物骨架)和 3,3'-二氨基联苯胺色(DAB)显色,经梯度酒精脱水、透明后用中性树胶封固剂封片。

1.3 结果判读

1.3.1 MMR 状态的判读 4 种 MMR 蛋白(MSH2、MSH6、MLH1、PMS2)中任意一种在肿瘤细胞核染色完全缺失,同时内对照阳性(在淋巴细胞、间质细胞或正常结直肠上皮细胞的核着色),判读为 MMRd/MSI-H 型。肿瘤细胞中四种 MMR 蛋白均表达的肿瘤判定为 MMRp 型^[12]。

1.3.2 CTL 密度的判定 CD8⁺TILs 被判定为 CTL,定位于细胞膜的阳性,用肿瘤上皮内的 CD8⁺淋巴细胞的数量来评估。对于每个样本,从随机选择的 5 个高倍视野中确定平均计数,得出平均浸润淋巴细胞密度作为 CD8⁺TILs 的密度^[13]。

1.3.3 HLA-I 类及 β_2 M 表达状态的判读 肿瘤细胞具有该蛋白的膜和/或细胞质表达为阳性细胞。按阳性细胞数来计算评分:阳性细胞数>90%为 HLA-I 类/ β_2 M 正常(+),阳性细胞数 10%~90%为 HLA-I 类/ β_2 M 部分缺失($\pm$),阳性细胞数<10%为 HLA-I 类/ β_2 M 阴性(-)。HLA-I 类/ β_2 M($\pm$)肿瘤和 HLA-I 类/ β_2 M(-)肿瘤均属于 HLA-I 类/ β_2 M 缺失^[14]。

1.3.4 PD-L1 表达状态的判读 肿瘤比例评分(tumor proportion score,TPS)为任何强度 PD-L1 膜染色的肿瘤细胞占有肿瘤细胞总数的百分比(0%~100%),TPS<1%诊断为阴性表达,TPS $\geq$ 1%诊断为阳性表达^[15]。

1.4 统计学方法 应用 GraphPad Prism 9 软件进行数据处理及统计。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间的比较用 *t* 检验,非正态分布的计量资料以 *M*(*Q*₁,*Q*₃)表示,组间比较采用非参数检验;分类变量的比较用卡方或 Fisher's 精确检验。应用 ROC 曲线图分析 β_2 M 和 HLA-I 类 IHC 染色对 CTL 密度的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

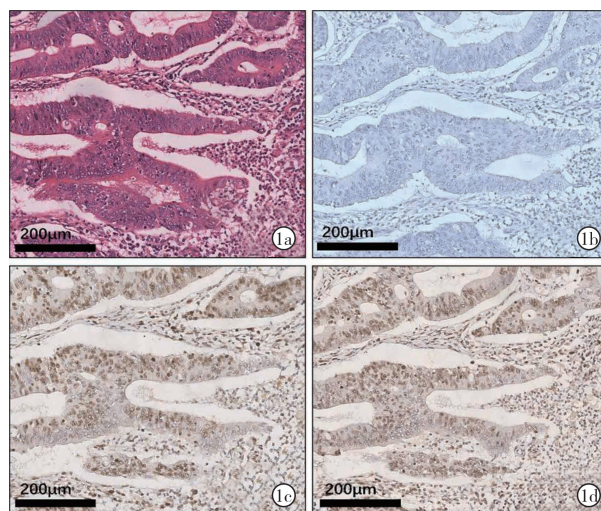


图 1 1 例典型结直肠癌 MMRd/MSI-H 肿瘤($\times 200$) a: 肿瘤 HE 染色示例;b: PMS2 表达缺失(IHC 染色);c: MSH2 表达正常(IHC 染色);d: MSH6 表达正常(IHC 染色)

2 结果

2.1 MMRd/MSI-H 肿瘤的临床病理特征 133 例 MMRd/MSI-H 肿瘤患者年龄(60.9±15.0)岁; 58 例(43.6%)具有 MLH1 和 PMS2 表达缺失,10 例(7.5%)具有 MSH2 和 MSH6 表达缺失,14 例(10.5%)具有 MSH6 单独缺失。

2.2 不同临床病理参数中 HLA-I 类表达状态的比较 133 例 MMRd/MSI-H 肿瘤中,有 91 例(68.4%)HLA-I 类表达正常(+),37 例(27.8%)为部分缺失(±),5 例(3.8%)为完全缺失(-)。HLA-I 类缺失肿瘤中与 HLA-I 类正常肿瘤 CD8⁺TILs 的密度比较,差异无统计学意义($P=0.075$)。不同年龄、

肿瘤分化程度、肿瘤分期、PD-L1 阳性率等其它临床病理特征之间,HLA-I 类表达状态比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2、表 1。

2.3 不同临床病理参数中 β_2 M 表达状态的比较 133 例 MMRd/MSI-H 肿瘤中,69 例(51.9%) β_2 M 表达正常(+),46 例(34.6%)为部分缺失(±),18 例(13.5%)为完全缺失(-)。相比 β_2 M 表达正常的肿瘤, β_2 M 缺失肿瘤中 CD8⁺TILs 的密度显著更低($P=0.0018$)。不同年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期、PD-L1 阳性率等其它临床病理特征之间, β_2 M 表达状态比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2、表 2。

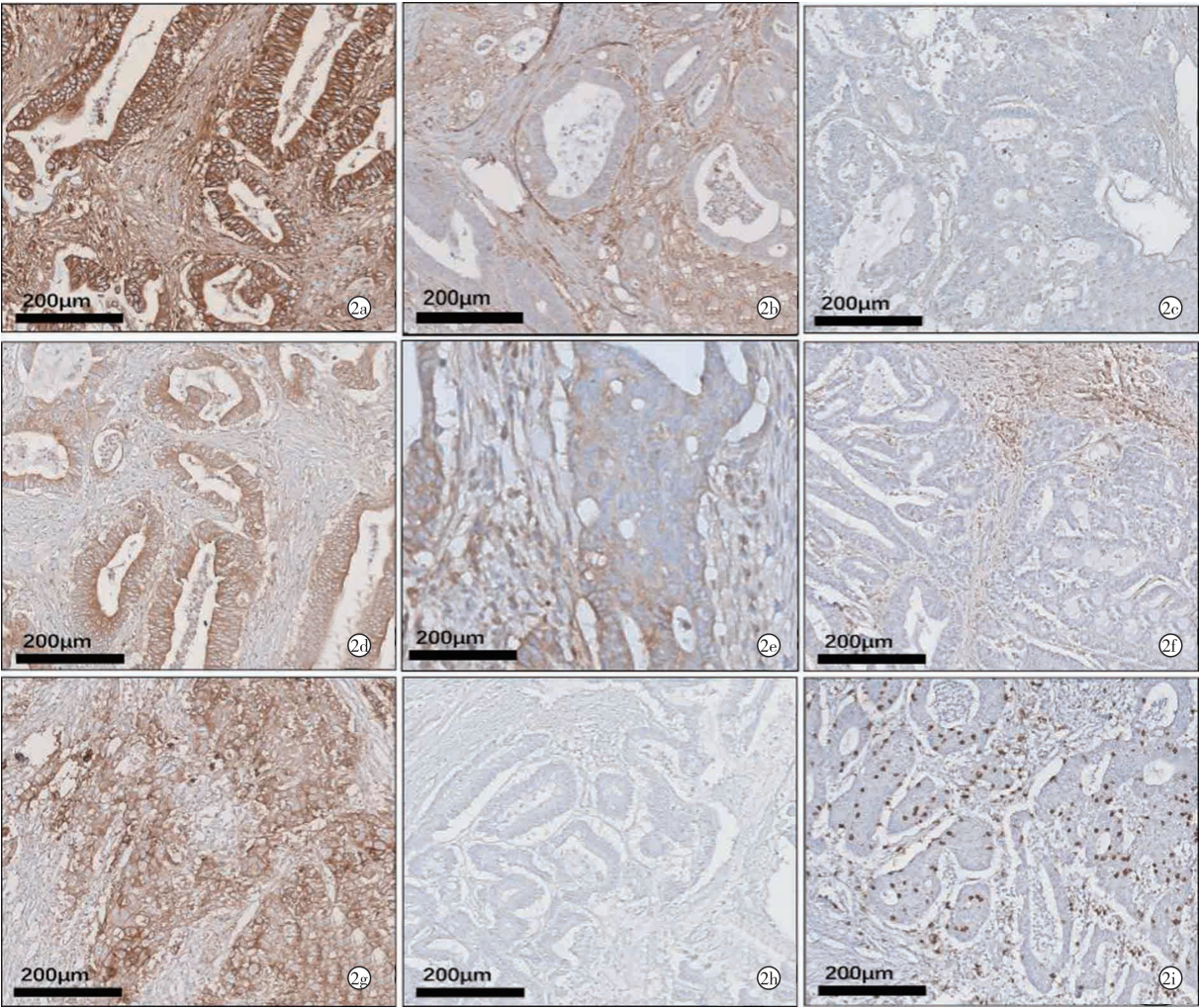


图2 结直肠癌 MMRd/MSI-H 肿瘤 HLA-I 类及 β_2 M 及 PD-L1 及 CD8 免疫组化染色示例 a:HLA-I 类表达正常;b:HLA-I 类部分缺失;c:HLA-I 类完全缺失;d: β_2 M 表达正常;e: β_2 M 部分缺失;f: β_2 M 完全缺失;g:PD-L1 表达正常;h:PD-L1 表达缺失;i:肿瘤中的 CD8⁺TILs (IHC 染色,×200)

表1 不同临床病理参数中 HLA-I 类表达状态的比较

项目	HLA-I 正常($n=91$)	HLA-I 缺失($n=42$)	统计量	P
CD8 ⁺ TILs(个/HPF)	57(1,258)	38(0,141)	$U=1543.000$	0.075
年龄(岁)	61(26,94)	61(22,85)	$U=1770.000$	0.496
肿瘤分化程度(n)			$\chi^2=2.856$	0.414
高分化	4	4		
中分化	42	20		

项目		HLA-I 正常($n=91$)	HLA-I 缺失($n=42$)	统计量	P
肿瘤分期(n)	低分化	32	10	$\chi^2=0.682$	0.409
	未分化	13	8		
	I~II 期	67	28		
	III~IV 期	24	14		
错配修复缺陷蛋白(n)	MLH1-,PMS2-	76	32	$\chi^2=2.934$	0.231
	MSH2-,MSH6-	5	6		
	MSH6-	10	4		
PD-L1	阴性	56	30	$\chi^2=1.230$	0.267
	阳性	35	12		

表 2 不同临床病理参数中 β_2M 表达状态的比较

项目		β_2M 正常($n=69$)	β_2M 缺失($n=64$)	统计量	P
$CD8^+TILs$ (个/HPF)		65(1,258)	36(0,193)	$U=1519.000$	0.002
年龄(岁)		60(26, 94)	62(22, 85)	$U=2087.000$	0.588
肿瘤分化程度(n)	高分化	6	3	$\chi^2=7.494$	0.058
	中分化	30	30		
	低分化	27	16		
	未分化	6	15		
肿瘤分期(n)	I~II 期	49	45	$\chi^2=0.008$	>0.929
	III~IV 期	20	19		
错配修复缺陷蛋白(n)	MLH1-,PMS2-	62	52	$\chi^2=2.779$	0.379
	MSH2-,MSH6-	1	4		
	MSH6-	6	8		
PD-L1	阴性	40	46	$\chi^2=2.809$	0.105
	阳性	29	18		

2.4 MMRd/MSI-H 肿瘤中 HLA-I 类、 β_2M 及 PD-L1 的表达状态和 $CD8^+TILs$ 浸润情况的分析 HLA-I+、HLA-I±和 HLA-I-肿瘤中的 $CD8^+TILs$ 密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$); β_2M 与肿瘤的 $CD8^+TILs$ 密度显著高于 β_2M ±和 β_2M -肿瘤($P<$

0.05); β_2M 正常肿瘤中的 $CD8^+TILs$ 密度显著高于 β_2M 缺失肿瘤($P<0.01$)。相比 PD-L1 阴性肿瘤, PD-L1 阳性肿瘤的 $CD8^+TILs$ 密度显著更高($P<0.0001$)。见图 3。

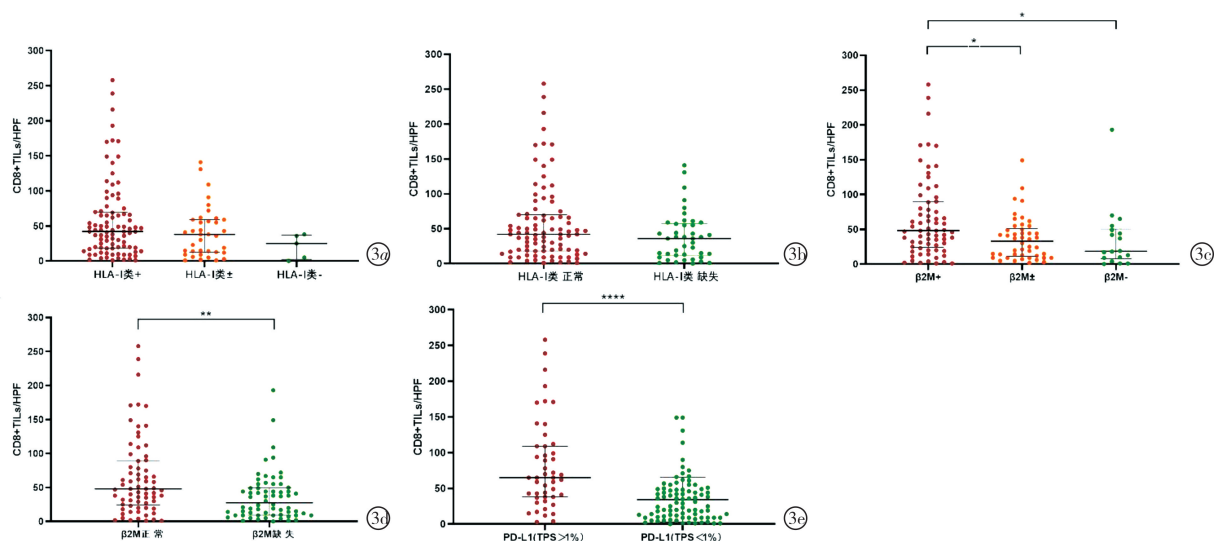


图 3 结直肠癌 MMRd/MSI-H 肿瘤 HLA-I 类、 β_2M 及 PD-L1 不同表达状态下 $CD8^+TILs$ 的密度比较 a; HLA-I 类的三种不同表达状态下肿瘤中 $CD8^+TILs$ 的密度比较;b; HLA-I 类表达正常和 HLA-I 类表达缺失肿瘤的 $CD8^+TILs$ 密度比较;c; β_2M 的三种不同表达状态下肿瘤中 $CD8^+TILs$ 的密度比较;d; β_2M 表达正常和 β_2M 表达缺失肿瘤中 $CD8^+TILs$ 的密度比较;e; PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性肿瘤的 $CD8^+TILs$ 密度比较 * $P<0.05$; ** $P<0.01$; **** $P<0.0001$

2.5 MMRd/MSI-H 肿瘤中 HLA-I 类和 β_2 M 及 PD-L1 对 $CD8^+$ TILs 密度的预测价值

HLA-I 类和 β_2 M 染色状态曲线下面积分别为 0.5963 和 0.

6561,对 $CD8^+$ TILs 的密度有一定的预测价值,PD-L1 的 IHC 染色状态曲线下面积为 0.7667,对 $CD8^+$ TILs 密度具有较好的预测价值。见图 4。

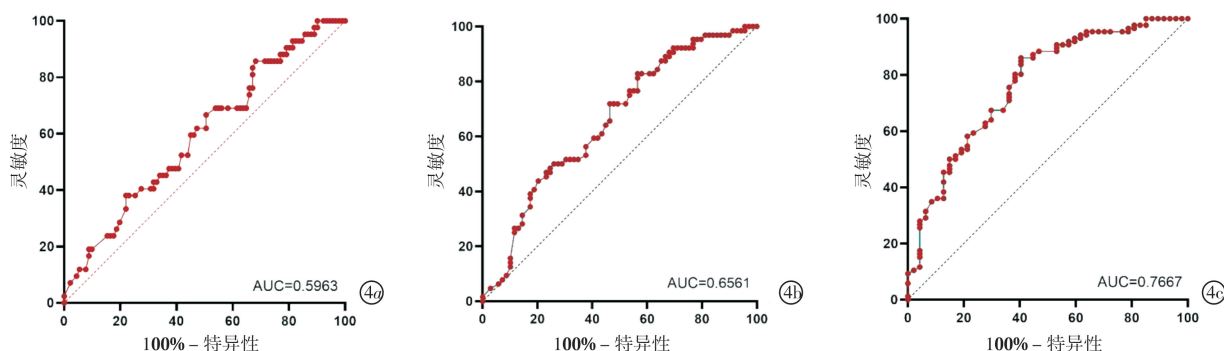


图4 HLA-I 类及 β_2 M 及 PD-L1 表达免疫组化检测对 $CD8^+$ TILs 的浸润情况的预测价值 ROC 曲线 a:HLA-I 类;b: β_2 M;c:PD-L1

3 讨论

近年来免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在实体肿瘤的治疗中取得了显著的疗效,在黑色素瘤和非小细胞肺癌中尤为显著^[16,17]。然而,ICI 在治疗结直肠癌中的作用有限。虽然从 2017 年起,ICI 就被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准作为 MMRd/MSI-H 患者的二线治疗药物。但是即便在 MMRd/MSI-H 阳性肿瘤患者中也仅有大约一半患者能获益于 ICI 治疗,其中部分患者很快进入免疫抵抗阶段^[18-20]。因此探索补充性的标志物来预测 ICI 在 MMRd/MSI-H 肿瘤中的疗效非常重要。

ICI 治疗发挥作用依赖于 CTL 对肿瘤细胞的识别和杀伤^[21]。肿瘤细胞表面 MHC I 类抗原呈递通路的缺陷会导致肿瘤抗原呈递受阻,无法为 T 细胞的激活提供信号,也会引起 $CD8^+$ TILs 浸润不足^[11,22]。HLA-I 类通路的关键分子缺失对多种肿瘤的预后都有较大影响。在黑色素瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌和食管鳞状细胞癌中,完整的 HLA-I 类通路的关键分子表达与更好的生存率相关^[16,17]。在 HLA-I 类通路的关键分子中,HLA-I 类的缺失可能使肿瘤细胞对 $CD8^+$ T 细胞的识别能力下降^[11],从而加剧肿瘤的免疫逃逸。有研究还指出,缺失 HLA-I 类的肿瘤样本中, $CD8^+$ TILs 的浸润密度明显低于正常表达 HLA-I 类的样本^[22],这支持了 HLA-I 类分子在肿瘤免疫监视中的重要性。

β_2 M 在 HLA-I 类分子的抗原呈递中发挥着关键作用,缺失将显著影响细胞表面 HLA-I 类的稳定性与运输,从而削弱 T 细胞对肿瘤或病毒感染细胞的识别能力。如在结直肠癌和黑色素瘤中, β_2 M 的缺失频率较高,这一缺失可能导致 HLA-I 类分子表达的降低,使得肿瘤细胞能够逃避 CTL 的监视^[21]。

β_2 M 的功能不仅限于保持 HLA-I 类分子的稳定性,其在抗原呈递过程中的调节作用也日益受到关注^[23,24]。

本研究中纳入的 133 例 MMRd/MSI-H 肿瘤中,31.6% 的肿瘤 HLA-I 类表达缺失,48.1% 的肿瘤 β_2 M 表达缺失,近一半的缺失比例提示该抗原呈递通路失活可能对结直肠癌的发生发展起到重要作用。由于 $CD8^+$ TILs 浸润是 ICI 发挥疗效的前提条件,且 HLA-I 类通路关键分子及 PD-L1 的表达状态与 $CD8^+$ TILs 的浸润高度相关,我们希望探究这些分子是否能作为生物标志物来预测 $CD8^+$ TILs 的密度,并间接反映 MMRd/MSI-H 肿瘤对 ICI 治疗是否敏感。我们的研究结果显示 IHC 检测 β_2 M 和 PD-L1 的表达对 $CD8^+$ TILs 密度具有较好的预测价值。

综上所述,由于 HLA-I 类通路关键分子缺失会影响肿瘤抗原向 $CD8^+$ T 细胞的呈递,从而影响肿瘤中 $CD8^+$ T 细胞的浸润,使 ICI 治疗的敏感性降低。IHC 检测该通路中的 β_2 M 和 PD-L1 可能作为 MMRd/MSI-H 的补充性生物标志物,进一步筛选有可能获益于 ICI 治疗的 CRC 患者。

【参考文献】

- [1] Oliveira G, Wu CJ. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2023, 23 (5): 295-316.
- [2] Goulmy E, Termijtellen A, Bradley BA, et al. Y-antigen killing by T cells of women is restricted by HLA[J]. Nature, 1977, 266 (5602): 544-545.
- [3] Overman JM, McDermott R, Leach LJ, 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]. The Lancet Oncology, 2017, 18 (9): 1182-1191.
- [4] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolum-

- ab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [5] Bullock AJ, Schlechter BL, Fakih MG, et al. Botensilimab plus balstilimab in relapsed/refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a phase 1 trial[J]. *Nature Medicine*, 2024; 1-10.
- [6] Fakih M, Raghav KPS, Chang DZ, et al. Single-arm, phase 2 study of regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient (pMMR)/microsatellite stable (MSS) colorectal cancer (CRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): e15551.
- [7] Bai Y, Xu N, An S, et al. A phase Ib trial of assessing the safety and preliminary efficacy of a combination therapy of geptanolimab (GB 226) plus fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): e15551.
- [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] Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2141-2147.
- [10] Muzny MD, Bainbridge NM, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330-337.
- [11] Junyong W, Shanbao L, Zhonglin Z, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. [J]. *Journal of hematology & oncology*, 2022, 15(1): 95.
- [12] Xiao X, Dong D, He W, et al. Mismatch repair deficiency is associated with MSI phenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in immune cells in ovarian cancer[J]. *Gynecologic oncology*, 2018, 149(1): 146-154.
- [13] Dong D, Lei H, Liu D, et al. POLE and mismatch repair status, checkpoint proteins and tumor-infiltrating lymphocytes in combination, and tumor differentiation: identify endometrial cancers for immunotherapy[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 640018.
- [14] Friedman LA, Bullock TN, Sloan EA, et al. MHC class I loss in endometrial carcinoma: a potential resistance mechanism to immune checkpoint inhibition[J]. *Modern Pathology*, 2021, 34(3): 627-636.
- [15] 国家病理质控中心, 中华医学会病理学分会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会. 实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识(2021 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(7): 9.
- [16] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(2): 123-135.
- [17] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [18] Benatti P, Gafa R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(23): 8332-8340.
- [19] 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]. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(20): 5322-5330.
- [20] André T, De Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(35): 4176-4187.
- [21] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(11): 651-668.
- [22] Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules[J]. *Trends in Immunology*, 2016, 37(11): 724-737.
- [23] d'Urso CM, Wang ZG, Cao Y, et al. Lack of HLA class I antigen expression by cultured melanoma cells FO-1 due to a defect in B2m gene expression[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1991, 87(1): 284-292.
- [24] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(9): 819-829.

(收稿日期:2025-01-23;修回日期:2025-06-10)

(本文编辑:侯晓林)