

275例胃癌微卫星不稳定情况及临床病理因素分析

林祺,唐维,王志雄,李广华*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 分析胃癌组织的微卫星不稳定状态,探讨其与临床病理因素之间的关系。方法 2020年8月至2022年5月中山大学附属第一医院胃肠外科中心接受手术治疗的胃癌患者资料,分析胃癌组织的微卫星不稳定状态,探讨相关位点突变与错配修复蛋白缺失情况,对比分析微卫星不稳定与临床病理因素的关系。结果 共275例胃癌患者被纳入研究,高度微卫星不稳定(MSI-H)占比为6.91%(19/275),临床参数如确诊年龄、性别、肿瘤部位、病理组织类型、TNM分期、人表皮生长因子受体2(HER-2)表达情况等均未与微卫星不稳定状态有显著的统计学相关($P>0.05$)。而有明确记录的Borrmann I、II、III、IV型分别占2.7%(7/257)、25.7%(66/257)、62.65%(161/257)以及9.0%(23/257),在微卫星稳定组/微卫星不稳定组之间具有显著统计学差异($P=0.012$),MSI-H组中并无Borrmann IV型的患者,而Borrmann I型在低度微卫星状态(MSI-L)组中占比更高。结论 本研究中仅Borrmann分型与胃癌组织的MSI状态有关,且在MSI-H组中并无Borrmann IV型的患者,二者之间是否存在潜在的分子机制仍有待研究。

【关键词】 胃癌; 微卫星不稳定; 临床病理因素; Borrmann分型

Analysis of microsatellite instability and clinicopathologic characteristics in 275 gastric cancer cases

Lin Qi, Tang Wei, Wang Zhixiong, Li Guanghua*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Li Guanghua, E-mail: ligh26@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the microsatellite instability state of gastric cancer tissues, and to explore its relationship to clinicopathological characteristics. **Method** The microsatellite instability state of gastric cancer tissue of the patients who underwent surgery in the Department of Gastrointestinal Surgery of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were retrospectively analyzed, and the to the define relationship between No.8p lymph nodes metastasis and clinicopathological parameters, and associated site mutations or loss of mismatch repair proteins loss were described among MSI-H gastric cancer tissues. Clinical data was analyzed to explore the correlation between clinical characteristics and microsatellite instability state. **Result** A total of 275 patients with gastric cancer were enrolled in the study. The rate of MSI-H gastric cancer was 6.91% (19/275). Clinical factors such as age, gender, tumor site, pathological type, TNM stage and HER-2 expression were not significantly correlated to microsatellite instability state ($P>0.05$) except Borrmann type ($P=0.012$). The proportion of Borrmann types I, II, III and IV with clear records is respectively 2.7% (7/257), 25.7% (66/257), 62.65% (161/257) and 9.0% (23/257). **Conclusion** In this study, only Borrmann type was related to the MSI status of gastric cancer tissue. There was no Borrmann type IV patients in the MSI-H group and the proportion of Borrmann I was higher in MSI-L group. Whether there was a potential molecular mechanism between the two remains to be explored.

【Key words】 Gastric cancer; Microsatellite instability; Clinicopathologic characteristics; Borrmann type

胃癌作为目前全球第五大常见的恶性肿瘤,是

导致癌症死亡的主要原因之一^[1-2]。胃癌是一种高度异质性的疾病,其预后不仅与临床分期有关,还取决不同的病理分型及分子分型,此前应用较广泛的胃癌病理分型为 Lauren 分型^[3]。2014年,一

基金项目:国家自然科学基金(81602049);中山大学附属第一医院柯麟新星人才计划(R08011)

*通信作者:李广华, E-mail: ligh26@mail.sysu.edu.cn

项基于癌症基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的研究根据综合分子分析,将胃癌分为以下4个分子分型:EBV阳性型;高度微卫星不稳定(mi crosatel lite instability-high, MSI-H)型;基因组稳定(genomically stable, GS)型;染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)型,其中 MSI-H型占总病例数的22%,仅次于CIN型^[4]。

DNA错配修复机制(mismatch repair, MMR)是在DNA复制、基因重组等过程中,对碱基配对错误进行识别与修正的机制,其包含MLH1、MLH3、MSH2、MSH3、MSH6、PMS1、PMS2等一系列错配修复酶,以保持细胞遗传信息的相对稳定^[1,5];而微卫星(microsatellite, MS)是散布在整个基因组中,由1~6个核苷酸组成的短串联重复序列,具有高突变率的特点。微卫星不稳定状态(microsatellite instability, MSI)被定义为一种因MMR缺陷导致微卫星高突变率的表型^[6]。肿瘤细胞中常由于存在MMR缺陷而更容易发生基因突变,因此MSI是肿瘤细胞发生发展的重要因素之一^[7]。特定胃癌亚群对于患者的个体化治疗及预后至关重要,MSI-H型的胃癌相较于其他胃癌有着更好的预后^[8],且因其本身具有较高肿瘤突变负荷特征,MSI-H型胃癌展现出对肿瘤免疫治疗较高的敏感性^[9-10]。

此前已有多项研究分析了MSI-H型胃癌患者的临床病理特征,更高的初诊年龄、更常见于胃体、更低的淋巴结转移似乎与MSI-H分子亚型胃癌相关,但可能由于纳入人群或检测方法的差异,不同研究之间的结论差异较大^[6,11-12]。本研究回顾性分析了2010—2022年就诊于中山大学附属第一医院的275例胃癌患者肿瘤组织的MSI,并进一步统计分析了MSI-H及MSI-L/MSS胃癌患者的临床病理特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选取的患者均为2010年8月至2022年5月就诊于中山大学附属第一医院胃肠外科中心并接受了手术治疗的胃癌患者。纳入标准:①接受了手术治疗,术式为胃大部切除术或全胃切除术及D₂式淋巴结清扫术;②术后病理证实为原发性胃癌;③术后随访资料完整,随访时间>30 d。排除标准:①残胃癌;②未对胃癌组织进行微卫星位点聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测或免疫组织化学(immunohistochemistry,

IHC)检测的,或IHC结果未能判断微卫星不稳定情况的;③缺乏准确的TNM分期;④接受术前放化疗或ESD治疗的。

1.2 临床病理资料 参与本研究的临床病理因素包括:胃癌确诊年龄、性别、肿瘤最大直径、肿瘤所在部位、TNM分期、浸润深度、病理组织类型、淋巴结转移、腹膜种植转移及其他远处转移、人表皮生长因子受体2(human epidermal receptor 2, HER-2)表达情况、微卫星状态、是否接受术后辅助化疗等。本研究的TNM分期依照第8版国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的胃癌分期进行划分。病理科医生对肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、远处转移情况、病理组织类型、HER-2表达情况等进行评估并将其记录至病理报告;由胃肠外科专科医生及影像科医生初步评估肿瘤的Borrmann分型并记录于相关报告,由手术医生于术中再次评估并记录于手术记录中。

1.3 胃癌组织微卫星状态的评估 胃癌组织的微卫星状态由以下两种方式或之一评估。①PCR:检测NR-27、NR-24、NR-21、BAT-25、BAT-26以及MONO-27共6个微卫星不稳定位点。MSI-H,6个检测位点中2个及以上位点为阳性;MSI-L,6个检测位点中1个位点为阳性;MSS,无阳性位点。石蜡组织提取DNA后进行PCR扩增,毛细管电泳检测扩增产物。②免疫组织化学法:采用IHC检测肿瘤组织病理切片的MLH1、MSH2、MSH6以及PMS2共4种错配修复蛋白,上述4种蛋白均于细胞核内表达,出现1种及以上错配修复蛋白表达缺失为MSI-H,无表达缺失为MSS(IHC的阳性结果定义为细胞核呈黄色或棕黄色,表达缺失则定义为阳性细胞数≤10%),各错配修复蛋白表达情况由病理科医生评估并记录于病理报告。当PCR法与IHC法所判定的MSI状态结果不一致时,以PCR法的结果为准。

1.4 伦理声明 研究使用的病历资料得到了中山大学附属第一医院伦理委员会的批准。包括手术同意书在内的知情同意书已由所有参与本研究的患者签署。研究的全过程遵循了1964年《赫尔辛基宣言》及其后来修正案中提出的伦理声明。

1.5 统计学方法 本研究的数据分析工作均通过使用R 4.1.1完成,用以进行临床病理资料基线对比的R软件包为CompareGroups,例(%)用以表示定性资料, $M(P_{25}, P_{75})$ 用以表示定量资料,比较

定性资料的组间差异使用卡方检验及 Fisher 确切概率法, Wilcoxon 秩和检验用于比较定量资料的组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。每个对照样本最多使用 1 次。

2 结果

2.1 研究队列的临床病理参数 根据纳入及排除标准, 共 275 例接受了手术治疗并由术后病理确诊为胃癌的患者被纳入本研究, MSI-H 占比为 6.91% (19/275), 其中男性 176 例 (64%), 女性 99 例 (36%)。有准确记录肿瘤部位的患者 274 例, 其中肿瘤灶位于上 1/3 胃、中 1/3 胃、下 1/3 胃以及全胃者分别占 27.7% (76/274)、29.6% (81/274)、42.0% (115/274) 以及 0.7% (2/274)。TNM 分期处于 Tis、I 期、II 期、III 期以及 IV 期的患者分别占 1.1% (3/275)、19.6% (54/275)、23.3% (64/275)、40.4% (111/275) 以及 15.6% (43/275)。有准确记录的 Borrmann 分型患者 257 例, 其中 I、II、III、IV 型分占 2.7% (7/257)、25.7% (66/257)、62.65% (161/257) 以及 9.0% (23/257)。其余队列的临床病理参数情况详见表 1。

表 1 患者基本临床病理参数[例(%)]

项目	MSI-H 型 (n=19)	MSS 型 (n=256)	χ^2 值	P 值
性别			0.676	0.411
男	10 (52.6)	166 (64.8)		
女	9 (47.4)	90 (35.2)		
年龄			2.540	0.111
≥ 60 岁	14 (73.7)	133 (52.0)		
< 60 岁	5 (26.3)	123 (48.0)		
肿瘤部位			4.829	0.360
未知	0 (0)	1 (0.39)		
上 1/3	2 (10.5)	74 (28.9)		
中 1/3	7 (36.8)	74 (28.9)		
下 1/3	10 (52.6)	105 (41.0)		
全胃	0 (0)	2 (0.78)		
肿瘤最大径			0.346	0.556
≥ 5 cm	8 (42.1)	83 (32.7)		
< 5 cm	11 (57.9)	171 (67.3)		
Borrmann 分型 [#]			10.084	0.012
I 型	3 (17.6)	4 (1.67)		
II 型	5 (29.4)	61 (25.4)		
III 型	9 (52.9)	152 (63.3)		
IV 型	0 (0)	23 (9.58)		
浸润深度[例(%)]			3.123	0.378
T ₁ 期	3 (15.8)	46 (18.0)		
T ₂ 期	2 (10.5)	32 (12.5)		
T ₃ 期	2 (10.5)	67 (26.2)		
T ₄ 期	12 (63.2)	111 (43.4)		

续表 1

项目	MSI-H 型 (n=19)	MSS 型 (n=256)	χ^2 值	P 值
淋巴结转移			1.201	0.777
N ₀ 期	8 (42.1)	89 (34.8)		
N ₁ 期	2 (10.5)	40 (15.6)		
N ₂ 期	2 (10.5)	48 (18.8)		
N ₃ 期	7 (36.8)	79 (30.9)		
远处转移			0.454	0.512
M ₀ 期	15 (78.9)	217 (84.8)		
M ₁ 期	4 (21.1)	39 (15.2)		
NCCN 分期				0.366 [*]
原位癌	1 (5.26)	2 (0.78)		
I 期	3 (15.8)	51 (19.9)		
II 期	3 (15.8)	61 (23.8)		
III 期	8 (42.1)	103 (40.2)		
IV 期	4 (21.1)	39 (15.2)		
肝脏转移			0.000	1.000
否	19 (100)	255 (99.6)		
是	0 (0)	1 (0.39)		
腹膜种植			0.510	0.686
否	17 (89.5)	233 (91.0)		
是	2 (10.5)	23 (8.98)		
组织分化程度 [#]			0.602	0.749
分化较差	16 (88.9)	200 (81.6)		
分化较好	2 (11.1)	45 (18.4)		
HER-2 表达 [#]			0.216	0.648
阳性	2 (12.5)	18 (9.00)		
阴性	14 (87.5)	182 (91.0)		
癌胚抗原 [#]			0.886	0.702
< 10 $\mu\text{g/L}$	15 (88.2)	218 (89.3)		
≥ 10 $\mu\text{g/L}$	2 (11.8)	26 (10.7)		
CA 125 [#]			0.501	1.000
< 35 U/ml	17 (100)	237 (97.1)		
≥ 35 U/ml	0 (0)	7 (2.87)		
CA19-9 [#]			0.534	0.846
< 70 U/ml	16 (94.1)	214 (87.7)		
70~350 U/ml	0 (0)	15 (6.15)		
≥ 350 U/ml	1 (5.88)	15 (6.15)		

注: MSI-H, 高度微卫星不稳定; MSS, 微卫星稳定; ^{*}Fisher 确切概率法; [#] 数据有缺失, 部分病例无准确记录。

2.2 微卫星不稳定状态及表达缺失情况 19 例 MSI-H 的胃癌组织中 11 例经 IHC 染色发现 MLH-1、MSH-2、MSH-6 以及 PMS-2 分别表达缺失 10 例、1 例、3 例以及 9 例 (图 1A)。11 例 PCR 法检测结果为 MSI-H 的胃癌组织, 除 1 例缺失位点突变资料外, 其余 10 例 NR-27 位点突变 8 例, NR-21 位点突变 9 例、BAT-25 位点突变 9 例、NR-24 位点突变 9 例、MONO-27 位点突变 8 例、BAT-26 位点突变 9 例, 突变位点 6 个的 4 例, 突变位点数 5 个、4 个、3 个的各占 2 例 (图 1B)。28

例(MSI-H 3例, MSS 25例)接受了 IHC 法+PCR法两种检测,两种检测对组织 MSI 状态判定均一致。

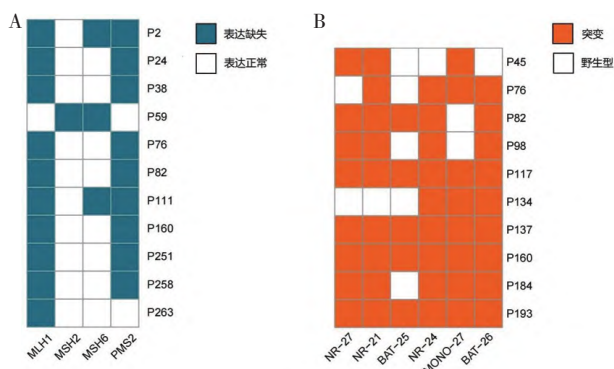


图1 微卫星不稳定状态及表达缺失情况

注:A, MSI-H 胃癌组织错配修复蛋白缺失情况;B, MSI-H 胃癌组织微卫星基因突变情况。

2.3 临床病理因素分析 对 MSI-H 与 MSS 患者的临床病理因素进行差异分析,包括确诊年龄、性别、肿瘤最大直径、肿瘤所在部位、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移情况、NCCN 临床分期、Borrmann 分型、HER-2 表达情况以及肿瘤标志物(CEA、CA125、CA19-9)。经卡方检验及 Fisher 确切概率法分析各组间差异,其中 Borrmann 分型占比在两组间的差异有统计学意义($P=0.012$),其余临床病理因素在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

3 讨论

胃癌是一种高度异质性的消化系统恶性肿瘤疾病,为弥补传统组织病理学分型缺乏分子水平分类依据的缺陷,更好地指导临床治疗方案,TCGA 工作人员于 2014 年将胃癌分为如下 4 个分子分型:EBV 阳性型、MSI-H 型、基因组稳定型以及染色体不稳定型。其中 MSI-H 型作为胃癌的第二大分子分型,具有高突变率、高 PD-L1 表达率以及 MLH1 基因启动子区域高甲基化等分子生物学特点^[4,13]。而对于 MSI-H 型胃癌患者的临床病理特征,在此前已有多项研究进行了相关分析,更高的初诊年龄、更常见于胃体、更低的淋巴结转移似乎与 MSI-H 的胃癌有关,但可能由于研究人群或检测方法的差异,不同研究之间的结论差异较大^[6,11-12]。本研究基于中山大学附属第一医院的 275 例胃癌患者,分析了其胃癌组织的 MSI,并对不同 MSI 的胃

癌患者进行了临床病理因素分析。

在本研究纳入的患者中,MSI-H 患者共 19 例,占总体的 6.9%,此结果相较于 Polom 等^[11]在 2017 年一项 Meta 分析中的结果(9.2%)稍低,胃癌的 MSI-H 占比在各研究中差异较大,在上述 Meta 分析纳入的研究中,MSI-H 占比为 5.6%~33.3%;尽管同为亚洲人群并以 PCR 为检测手段,其中 17 项纳入样本量大于 100 例的研究中,MSI-H 患者占比亦分布在 5.6%~22.7%^[14-15],其中 8 项研究的 MSI-H 占比在 8%~12%。

我们对 MMR 基因表达缺失情况以及微卫星位点突变情况进行了分析,IHC 判定为 MSI-H 的胃癌组织中,MLH1 是最常发生表达缺失的 MMR,这也符合此前的研究结论^[16-17];MSI-H 最常见于启动子高甲基化导致 hMLH1 的表观遗传沉默。MLH1-PMS2 与 MSH2-MSH6 是错配修复系统的主导成分,作为异源二聚体,MLH1 与 PMS2 的表达缺失同时发生,同理 MSH2 与 MSH6 常常也是二者同时出现表达缺失,此现象同样见于本次研究中;一般来说,MLH1、MSH2 的突变会导致突变蛋白及其次级伴侣蛋白 PMS2、MSH6 降解,但相反,PMS2 或 MSH6 中的突变可能不会导致其主要伴侣蛋白 MLH1 或 MSH2 的降解,因为突变的 MSH6 可被 MSH3 取代,同理 PMS2 可被 PMS1 或 MLH3 取代,因此上述两对错配修复蛋白的同时缺失并不是绝对的^[18]。

在本研究纳入的各项临床病理因素中,各 Borrmann 分型所占比例在 MSI-H 与 MSS 两组患者中存在统计学差异。值得注意的是,在 MSI-H 组中并未见 Borrmann IV 型的患者,既往胃癌 Borrmann 分型与 MSI 状态相关关系的研究中并不多,但我们还是注意到该结果同样见于 Razvan 等^[15]($n=300$)、Joonhong^[19]等($n=34$)以及 Cristina 等^[20]($n=260$)的胃癌人群研究中,且同样地 Zhao 等^[21]的研究发现了 MSI-H 胃癌的 Borrmann III/IV 型占比相较于 MSI-L/MSS 组更低。既往多个研究都得出了 MSI-H 胃癌预后比 MSS 胃癌的预后更好^[1,11,15,22-24],而 Borrmann IV 型胃癌的恶性程度更高、预后更差^[25-27],或许 MSI-H 胃癌罕见 Borrmann IV 型也是其具有较好预后的原因之一,但二者之间是否存在潜在的分子机制仍有待研究。另外,本研究纳入了确诊年龄、性别、肿瘤部位、最大直径、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、NCCN 临床分期、

HER-2 表达情况以及肿瘤标志物(CEA、CA125、CA19-9)作为对比分析的临床病理因素,但以上因素在 MSI-H 与 MSS 患者之间均无统计学差异。以往多个相似的研究得出了 MSI-H 胃癌更少发生淋巴结转移的结果^[1,11,15,18],尽管本研究中不同 MSI 状态胃癌的淋巴结转移情况并未见统计学差异,但可见 MSI-H 组($N_0=42.1\%$)的淋巴结转移率同样稍低于 MSS 组($N_0=34.8\%$),2020 年 Zhao 等^[29]揭示了其部分机制可能为 2 号染色体的 ACVR24 基因突变,高突变率是 MSI-H 胃癌的重要特征,ACVR24 是最易受 DNA 错配修复缺陷影响的基因之一。

本研究存在着一定的局限性。①上述研究是一项单中心的回顾性临床研究,缺乏外部验证,部分患者的临床病理数据存在一定程度的数据缺失。②研究中较多胃癌组织的 MSI 根据 IHC 的结果进行判断,缺乏金标准 PCR 的佐证。③MSI-H 胃癌患者的预后更佳已被多项研究证实^[11,23-24],本研究大部分患者缺乏超过 3 年的长时间随访,并未能进行较为客观的生存分析。④多项研究指出,MSI-H 的肿瘤组织常常淋巴细胞浸润更为丰富^[30-31],这可能是 MSI-H 肿瘤患者对免疫治疗更为敏感的机制之一。遗憾的是,本研究大部分病例的术后病理并未描述肿瘤的淋巴细胞浸润情况,因此本研究并未能对此进行对比分析以及进一步探讨。总之,本研究有待加入更丰富的临床信息、更长时间的随访预后信息,并通过前瞻性的多中心研究来证实。

参考文献

[1] PULIGA E, CORSO S, PIETRANTONIO F, et al. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 95: 102175.

[2] WONG MCS, HUANG J, CHAN PSF, et al. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018 [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(7): e2118457.

[3] LAUREN P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification [J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64: 31-49.

[4] Adam JB. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.

[5] LIU D, KEIJZERS G, RASMUSSEN LJ. DNA mismatch repair

and its many roles in eukaryotic cells [J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2017, 773: 174-187.

[6] BARETTI M, LE DT. DNA mismatch repair in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2018, 189: 45-62.

[7] LOWER SS, MCGURK MP, CLARK AG, et al. Satellite DNA evolution: old ideas, new approaches [J]. Curr Opin Genet Dev, 2018, 49: 70-78.

[8] MICELI R, AN J, DI BARTOLOMEO M, et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Asian Gastric Cancer Patients Enrolled in the ARTIST Trial [J]. Oncology, 2019, 97(1): 38-43.

[9] KIM ST, CRISTESCU R, BASS AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer [J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1449-1458.

[10] DI BARTOLOMEO M, MORANO F, RAIMONDI A, et al. Prognostic and Predictive Value of Microsatellite Instability, Inflammatory Reaction and PD-L1 in Gastric Cancer Patients Treated with Either Adjuvant 5-FU/LV or Sequential FOLFIRI Followed by Cisplatin and Docetaxel: A Translational Analysis from the ITACA-S Trial [J]. Oncologist, 2020, 25(3): e460-e468.

[11] POLOM K, MARANO L, MARRELLI D, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer [J]. Br J Surg, 2018, 105(3): 159-167.

[12] ZUBARAYEV M, MIN EK, SON T. Clinical and molecular prognostic markers of survival after surgery for gastric cancer: tumor-node-metastasis staging system and beyond [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019, 4: 59.

[13] TANABE H, MIZUKAMI Y, TAKEI H, et al. Clinicopathological characteristics of Epstein-Barr virus and microsatellite instability subtypes of early gastric neoplasms classified by the Japanese and the World Health Organization criteria [J]. J Pathol Clin Res, 2021, 7(4): 397-409.

[14] KIM KJ, LEE TH, CHO NY, et al. Differential clinicopathologic features in microsatellite-unstable gastric cancers with and without MLH1 methylation [J]. Hum Pathol, 2013, 44(6): 1055-1064.

[15] CRISTESCU R, LEE J, NEBOZHYN M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes [J]. Nat Med, 2015, 21(5): 449-456.

[16] GU M, KIM D, BAE Y, et al. Analysis of microsatellite instability, protein expression and methylation status of hMLH1 and hMSH2 genes in gastric carcinomas [J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(91-92): 899-904.

[17] BEVILACQUA RA, SIMPSON AJ. Methylation of the hMLH1 promoter but no hMLH1 mutations in sporadic gastric carcinomas with high-level microsatellite instability [J]. Int J Cancer, 2000, 87(2): 200-203.

(下接 44 页)

- [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1633.
- [10] MANUR JG, SEBASTIAN MGJ, DAVID SM. Chemo-radiation outcomes for esophageal cancer: A reflection from a tertiary cancer center on selection of patients for more aggressive therapy [J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57(1): 84-88.
- [11] 王云晓, 霍忠超, 金秀, 等. 同步放化疗在食管癌中的研究进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(6): 436-441.
- [12] 赖沛宝, 管世王, 王继宇, 等. 食管癌有无均整器模式下的固定野调强放疗剂量学比较 [J]. *中国医疗器械信息*, 2021, 27(15): 104-105, 180.
- [13] GUO D, ZHENG K. Effect of Prophylactic Radiotherapy on Patients with Stage II-III Esophageal Cancer after Esophageal Cancer Radical Operation and Influencing Factors in Its Recurrence [J]. *J Oncol*, 2021, 20(12): 7462012.
- [14] YAO R, ZHANG T, ZHANG J, et al. Effects of postoperative enteral nutrition combined with adjuvant radiotherapy on inflammatory response, nutrition, healing and prognosis in patients receiving radical surgery for esophageal carcinoma [J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1673-1678.
- [15] LIN CY, FANG HY, LEIN MY, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma With Oligo-recurrence Treated With Radical Re-irradiation [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4): 2387-2392.
- [16] ZOU B, TU Y, LIAO D, et al. Radical esophagectomy for stage II and III thoracic esophageal squamous cell carcinoma followed by adjuvant radiotherapy with or without chemotherapy: Which is more beneficial? [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 631-639.

(上接 21 页)

- [18] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1232-1243.
- [19] PARK J, YOO HM, JANG W, et al. Distribution of somatic mutations of cancer-related genes according to microsatellite instability status in Korean gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25): e7224.
- [20] DÍAZ DEL ARCO C, ORTEGA MEDINA L, ESTRADA MUÑOZ L, et al. Are Borrmann's Types of Advanced Gastric Cancer Distinct Clinicopathological and Molecular Entities? A Western Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12).
- [21] ZHAO Y, ZHENG ZC, LUO YH, et al. Low-frequency microsatellite instability in genomic di-nucleotide sequences correlates with lymphatic invasion and poor prognosis in gastric cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 235-241.
- [22] KIM H, AN JY, NOH SH, et al. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 585-592.
- [23] PIETRANTONIO F, MICELI R, RAIMONDI A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35): 3392-3400.
- [24] POLOM K, MARRELLI D, SMYTH EC, et al. The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients [J]. *Surg Innov*, 2018, 25(2): 99-104.
- [25] AN JY, KANG TH, CHOI MG, et al. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(8): 1364-1369.
- [26] ZHU YL, YANG L, SUI ZQ, et al. Clinicopathological features and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer [J]. *J Buon*, 2016, 21(6): 1471-1475.
- [27] 黄嘉华, 唐维, 李广华, 等. Borrmann IV型胃癌的临床病理特点及预后分析 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(1): 48-54.
- [28] HAUSE RJ, PRITCHARD CC, SHENDURE J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types [J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1342-1350.
- [29] ZHAO L, ZHANG J, QU X, et al. Microsatellite Instability-Related ACVR2A Mutations Partially Account for Decreased Lymph Node Metastasis in MSI-H Gastric Cancers [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 3809-3821.
- [30] KIM JY, SHIN NR, KIM A, et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes [J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(1): 28-35.
- [31] MATHIAK M, WARNEKE VS, BEHRENS HM, et al. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(1): 12-24.