

POLE/POLD1 突变在肿瘤免疫治疗预后中的价值

周 越,苑珩珩,韩 宇,白玉贤
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)已在多种肿瘤中显示出持续的临床疗效。错配修复蛋白缺陷(mismatch repair deficient,dMMR)或微卫星高度不稳定性(microsatellite instability-high,MSI-H)的转移性结直肠癌患者已从免疫治疗中获益。然而,部分PD-L1阴性和微卫星稳定(microsatellite stability,MSS)型结直肠癌患者对免疫治疗也有持续的反应。因此,为了给患者制定最佳治疗方案,选择能够识别免疫检查点阻断疗效的可靠生物标志物,实现精准治疗是至关重要的。DNA聚合酶亚基的关键编码基因 *POLE/POLD1* 是除MSI-H和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)外,最具潜力的免疫治疗预测指标。全文就 *POLE/POLD1* 的分子机制及其突变在免疫治疗中的研究进展进行综述。

关键词: *POLE/POLD1*;免疫治疗;生物标志物;肿瘤

中图分类号:R730.51 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2022)03-0215-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.03.A008

Prognostic Value of *POLE/POLD1* Mutation in Cancer Immunotherapy

ZHOU Yue, YUAN Heng-heng, HAN Yu, BAI Yu-xian
(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Immunotherapy such as immune checkpoint inhibitors(ICIs) therapy have shown sustained clinical efficacy in a variety of tumor types. Patients with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient(MSI-H/dMMR) may benefit from immunotherapy. However, some patients with negative PD-L1 or microsatellite stability (MSS) also have a sustained response to immunotherapy. Therefore, in order to achieve precision treatment for patients, it is critical to select reliable biomarkers for predicting the efficacy of immune checkpoint blocking. The key encoding gene of DNA polymerase subunit—*POLE/POLD1* is one of the most promising predictors of immunotherapy, besides of MSI-H and tumor mutation burden. In this article, the molecular mechanism of *POLE/POLD1* and its recent advances in immunotherapy are reviewed.

Key words: *POLE/POLD1*; immunotherapy; biomarkers; cancer

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)已在多种晚期肿瘤中显示出了持续的临床疗效。例如在KEYNOTE-177研究^[1]中,错配修复蛋白缺陷(mismatch repair deficient,dMMR)或微卫星高度不稳定性(microsatellite instability-high,MSI-H)的转移性结直肠癌(colorectal cancer,CRC)患者接受一线免疫治疗,帕博利珠单抗组3年总生存率(overall survival,OS)达到61%,明显高于化疗组的50%。免疫治疗改变了肿瘤学的进程,在许多

类型的实体瘤中发挥了强大的抗肿瘤作用。然而对于未检测人群,免疫治疗获益率仅为20%^[2],且费用普遍偏高,也可能伴随耐药性、严重的免疫相关不良事件和超进展。因此,给患者制定最佳治疗方案,选择能够识别免疫检查点阻断疗效的可靠生物标志物是至关重要的。程序性死亡受体配体-1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)、MSI-H和高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high,TMB-H)等生物标志物均已显示出预测免疫治疗预后的潜力,并已得到广泛探索。

近年来,DNA聚合酶亚基的关键编码基因

收稿日期:2021-10-30;修回日期:2021-12-02
通信作者:白玉贤,E-mail:Bai_yuxian@126.com

POLE/POLD1 作为新的肿瘤生物标志物和治疗靶点正在逐渐被人们重视和应用,以辅助实现精准医学的目标。因此,本文主要就 *POLE/POLD1* 的分子机制及其突变在免疫治疗中的研究进展等进行综述。

1 *POLE/POLD1* 概述

1.1 *POLE/POLD1* 的功能

细胞分裂前 DNA 精确的复制和校对能力是抑制突变和防止肿瘤形成的先决条件^[3]。真核生物 DNA 复制中大约每 $10^9 \sim 10^{10}$ 个核苷酸有 1 个错误的碱基,这归因于 DNA 聚合酶 Pol δ 和 Pol ϵ 高度精确的碱基掺入和核酸外切酶校对以及 DNA 错配修复 (mismatch repair, MMR) 系统的复制后校正的结合。Pol ϵ 和 Pol δ 同属于 DNA 聚合酶 B 族,分别指导 DNA 前导链和滞后链的合成,具有两种催化活性:一是负责 DNA 复制的聚合酶活性;二是识别和修复错配碱基的 3'-5' 核酸外切酶活性^[4-6]。*POLE* 和 *POLD1* 基因分别编码 Pol ϵ 和 Pol δ 酶复合物的主要催化亚基和校对亚基。编码 *POLE* 和 *POLD1* 核酸外切酶区的基因突变导致校正功能缺失,引起突变增加和肿瘤形成,具有重要的预后及临床价值^[7]。大约 7%~12% 的子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 和 1%~2% 的 CRC 中的 *POLE* 核酸外切酶域存在体细胞突变,在其他癌症中发生率较低,它们定义了一个独特的肿瘤亚组^[3,8-9]。

1.2 *POLE/POLD1* 突变位点与肿瘤发生

Galati 等^[10]建立了携带 *POLE* 突变的小鼠模型,将 CRISPR/Cas9 介导的基因敲入小鼠,其中包含种系 *P286R* 和 *S459F* 突变,模型表现出明显的存活率降低。目前已经发现的影响 *POLD1* 的 DNA 修复功能的突变主要位于外切酶活性的校正结构域 (大致为第 284~526 位氨基酸),如 *E374K*、*C284Y* 等。影响 *POLE* 的 DNA 修复功能的突变主要位于外切酶校正的结构域 (大致为 268~471 位氨基酸),在结直肠癌最常见的 *POLE* 核酸外切酶区突变为 *P286R* 突变,另一处于外切酶校正结构域的 *L424V* 在 CRC、结直肠息肉中较为常见。在 EC 体细胞突变的 *POLE* 核酸外切酶区域也发现 *V411L* 突变。

1.3 *POLE/POLD1* 的检测方法

通常利用二代测序 (next generation sequencing,

NGS) 方法^[11],无论癌症类型,只要是新鲜手术样本、穿刺活检样本、福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 样本或所有确诊为癌症患者的血液,都可以用于 NGS。对提取的 DNA 进行选择,然后进行 DNA 测序。确定体细胞变异体,最后进行统计分析。

2 *POLE/POLD1* 与 MSI 和 TMB 的相关性

POLE/POLD1 突变影响肿瘤的 TMB 和 MSI 状态。MMR 功能缺陷的肿瘤通常在基因组的短重复序列中高频插入/缺失出现,为微卫星不稳定性 (MSI),dMMR/MSI-H 是第一个泛癌种的用于预测免疫治疗疗效的生物标志物。一项临床研究表明^[12],在泛癌种的 dMMR 晚期癌症患者中应用 PD-1 单抗治疗后客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达到 53%,甚至有 21% 达到完全缓解 (complete response, CR)。虽然 MSI-H 肿瘤突变率比 MSS 肿瘤高 20 倍^[13],但引起 *POLE/POLD1* 突变的主要是 MSS 型肿瘤^[3],这可能是因为细胞不能维持由校对和 MMR 功能同时丧失引起突变的过度积累^[14]。然而有研究表明,*POLE* 突变的 EC 和 CRC 也显示 MSI-H^[11],这种 dMMR 状态不是错配修复蛋白突变导致的,而是由于 hMLH1 启动子甲基化引起的。*POLE* 突变的 CRC 显示出类似于 MSI 肿瘤的强免疫细胞浸润,尤其是高水平的 CD3⁺ T、CD8⁺ T 和 NK 细胞^[15]。在一项回顾性研究^[16]中,*POLE* 突变和 MSI-H/dMMR 状态都与复发风险降低相关。

TMB 是肿瘤基因外显子编码区每兆碱基 (Mb) 中发生置换、插入或缺失突变的总数,已作为第二个泛癌种免疫疗效预测的生物标志物。*POLE/POLD1* 突变存在于多种具有 TMB-H 的癌症中^[17]。3/4 的 TMB-H 的 CRC 患者为 MSI-H 型,其余 1/4 的 MSS 校正基因有体细胞突变,主要是 *POLE/POLD1*^[18]。一项泛癌种研究显示,不同于 *POLE/POLD1* 野生型肿瘤,*POLE/POLD1* 核酸外切酶区域和 *POLD1* 非核酸外切酶区域突变患者的 TMB 显著升高^[19]。*POLE/POLD1* 校正结构域突变更可能导致 DNA 错配修复缺陷和极高的 TMB,随后产生大量新抗原,使肿瘤具有“免疫反应性”,导致免疫微环境活跃,因此适合进行免疫治疗^[18-20]。已有研究数据显示,MSI-H 和 TMB 能有效预测免疫治疗的疗效^[21]。如此看来,

POLE/POLD1 突变同样也能够影响免疫治疗的疗效。

3 *POLE/POLD1* 突变与肿瘤免疫治疗

研究已揭示了 *POLE/POLD1* 突变与免疫治疗的有益临床结果之间的联系。徐瑞华教授团队研究了 47 721 例患者中多种癌症类型的 *POLE/POLD1* 突变的发生率^[2],结果显示 *POLE* 和 *POLD1* 突变所占比例分别为 2.79%和 1.37%^[22]。在免疫治疗后,与野生型相比,*POLE/POLD1* 突变肿瘤患者的 OS 更长(34 个月 vs 18 个月),26%的 *POLE/POLD1* 突变合并 MSI-H,去除这部分后突变组 OS 仍然获益(28 个月 vs 16 个月)。医务人员基于该研究还开展了一项 II 期临床研究,用特瑞普利单抗治疗 MSS 型 *POLE/POLD1* 突变的实体瘤患者,进一步以前瞻性研究探讨其突变对免疫治疗疗效的预测作用。He 等^[19]通过检索 21 074 例中国癌症患者的 23 种癌症类型的基因组数据,结果显示携带 *POLE/POLD1* 突变的患者比 *POLE/POLD1* 野生型的肿瘤患者有更高的 ORR (35.2% vs 19.6%, $P=0.0165$)。2020 年,ASCO 报道了关于致病性和非致病性 *POLE* 突变的研究,该研究收集了 14 229 例患者的数据,在 486 例 *POLE* 突变患者中有 172 例(37.9%)接受 PD-1/L1 抑制剂单药或联合治疗,结果表明,*POLE* 突变患者的临床获益率(clinical benefit rate,CBR)为 55.4%,其中致病性 *POLE* 突变较非致病性 *POLE* 突变 CBR 更高(80% vs 39%),但致病性与非致病性 *POLE* 突变患者的无进展生存期 (progress free survival,PFS)(15.3 个月 vs 2.8 个月)和 OS(29.9 个月 vs 11.8 个月)均有增加。说明致病性 *POLE* 突变与 ICI 治疗的临床获益相关。Chen 等^[8]通过对 1 172 例泛癌种患者免疫治疗的研究发现,*POLE/POLD1* 突变患者比 *POLE/POLD1* 野生型患者具有更高的 ORR (59.2% vs 25.5%)、疾病控制率 (CR+PR+SD,DCR) (74.1% vs 52.4%)以及 CBR(53.5% vs 33.8%)。研究人员在整合 2 862 例接受免疫治疗的癌症患者的队列中发现,除了核酸外切酶域突变外,未经选择的 *POLE/POLD1* 突变和非核酸外切酶域突变都可以作为筛选 ICI 治疗反应的生物标志物。

因此,*POLE/POLD1* 作为 ICI 疗效预测分子标志物,具有良好的应用前景,目前相关的研究和报道

主要集中在 CRC、EC、非小细胞肺癌(non small cell carcinoma,NSCLC)等主要癌种。

3.1 CRC

CRC 是全球最常见癌症之一,每年的发病人数约为 120 万,死亡超过 60 万^[23]。KEYNOTE-177 研究^[24]显示,对于既往未经治疗的 MSI-H 或 dMMR 的 CRC 患者,帕博利珠单抗单药治疗与化疗相比,中位 PFS 达到 16.5 个月,高于化疗组的 8.2 个月,并且安全性可控。彭俊杰团队通过对 295 例 II 期 CRC 患者包括 *POLE* 在内的 37 个肠癌相关基因分析发现,编码 *POLE* 核酸外切酶区的基因突变(exonuclease domain mutations of *POLE*,*POLE*-EDMs)、MSI-H 组和 MSS 组 5 年无病生存率分别为 100.0%、82.0%和 63.0%^[25]。提示 *POLE* 突变患者的预后最好,其预后价值高于在 II 期肠癌中占主导地位的 MSI。此外,与 MSS 的 II 期 CRC 相比,*POLE*-EDMs 具有大量免疫相关基因的高表达,如 CD8A 上调(1.2 倍于 MSS II 期 CRCs, $P=0.025$),以及具有更大的 T 淋巴细胞浸润能力,能发挥抗肿瘤活性,均证明 *POLE* 突变预测良好的预后,并可能使一部分患者免于术后化疗。Domingo 等^[26]在一项回顾性研究中分析了 6 517 例 CRC 患者的体细胞 *POLE* 突变频率,具有 *POLE* 突变的 CRC 与诊断时更年轻(中位年龄 54.5 岁, $P<0.001$)、男性(75.8%, $P=0.002$)和位置多为右侧肿瘤(66.7%, $P<0.001$)相关,以及 *POLE*-EDMs 患者 DFS 与 OS 均优于 pMMR,甚至 dMMR 患者。有文献^[27]还报道了 1 例携带致病性 *p.Val411Leu POLE* 突变的转移性 CRC 患者对抗 PD-1 治疗完全且持续应答的病例。这些发现进一步表明,*POLE*-EDMs 可能提示 CRC 患者能从免疫治疗中获益。

3.2 EC

EC 是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一。Magrin 等^[28]研究表明,具有 *POLE* 突变的 EC 患者明显更年轻,更多是未生育的,并且有吸烟史。此外,这些患者的预后明显好于没有 *POLE* 突变的肿瘤个体。Wong 等^[29]纳入诊断为 FIGO 3 级 47 例东南亚女性 EC 患者,带有致病性 *POLE* 或 *POLD1* 的患者未见复发或死亡。表明患有 3 级 EC 的 *POLE* 和 *POLD1* 突变与无复发生存率的提高有关。在两项未使用化疗的大型临床试验中,以及在其中一项研究中未接受放疗的一组患者中,高水平的 *POLE* 校

对域突变 EC 没有复发^[2],提示在缺乏术后治疗的情况下,*POLE* 校对域突变可能预示着良好的预后。在术后接受化疗或放疗辅助治疗的 EC 患者中,*POLE* 校正突变与更好的预后相关^[30-31]。2021 版《NCCN 指南》已推荐 EC 患者进行 TCGA 分型检测,用于指导其分子分型、预后及用药指导。如为 *POLE* 超突变型患者则预后最好,对于晚期复发转移的此类患者,可优先考虑免疫治疗。

3.3 肺癌

肺癌是世界上发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,部分患者在确诊时已是晚期,传统治疗不能显著改善晚期患者的总生存期。2020 年,Min 等^[32]研究表明,*POLE* 突变 NSCLC 良好预后与肿瘤内浸润性 T 细胞及 TMB 增加相关,*POLE* p.V1446fs 位点是发生率最高的突变位点。Rizvi 等^[33]报道了在 34 例 NSCLC 患者的研究队列中,2 例携带 *POLE* 突变的 NSCLC 患者中 PD-1 抗体治疗的持久反应,PFS 持续时间分别为 14 个月和 8 个月。Song 等^[34]对入组的 319 例患者进行 NGS 检测,其中有 9 例 (2.8%) *POLE* 突变。根据检测结果将 281 例患者分为 *POLE* 突变组、*EGFR/ALK* 突变组以及 *POLE/EGFR/ALK/POLE* 均野生组,中位总生存期分别为 20.0 个月、19.1 个月、14.0 个月 ($P<0.001$)。其中 1 例接受 PD-L1 抗体 atezolizumab 治疗的患者出现 PR,PFS> 8 个月。各种研究均说明 *POLE* 突变有潜力可作为 NSCLC 患者中对免疫治疗反应的生物标志物。

3.4 其他肿瘤

此外,在非黑色素瘤皮肤癌、恶性黑色素瘤、食管癌、膀胱癌等肿瘤中^[22]也检测到 *POLE/POLD1* 突变,可作为这些肿瘤的潜在预后指标。Siraj 等^[35]对中东地区 300 例甲状腺癌进行测序分析,46.5% 的病例中检测到 *POLD1* 低表达,并且与甲状腺癌 ($P=0.0006$)、远处转移 ($P=0.0033$) 和 IV 期肿瘤 ($P=0.0081$) 的滤泡变异显著相关,研究表明 *POLE/POLD1* 校对域的致病性突变是甲状腺癌的原因,*POLD1* 低表达与其不良预后有关。有研究利用 MSKCC 的 ICI 治疗队列数据得出结论,经过 ICI 治疗后,在食管癌中 *POLE/POLD1* 突变与较长的 OS 相关^[36-38],说明 *POLE/POLD1* 突变的肿瘤患者可能具有良好的生存获益。

4 总结与展望

就现有研究结果来说,免疫治疗对 *POLE/POLD1* 突变患者的疗效优于化疗或化疗联合靶向治疗,似乎有超越 dMMR/MSI-H 对抗 PD-1 治疗敏感性的特征。*POLE/POLD1* 有望成为最具潜力的免疫治疗预测指标,为患者带来更多获益。然而目前,*POLE/POLD1* 突变的 ICI 治疗的数据仍不充足,大多是个别瘤种的病例报道,需要更多的临床研究来进一步探讨其可行性及安全性。关于 *POLE* 和 *POLD1* 突变频率的全面分析及其对 ICI 治疗结果的预测价值尚缺少明确报道。因此,需要来自不同地理人群的进一步研究来确定来自不同种族的 *POLE/POLD1* 基因以及在不同肿瘤中校对域致病性突变的频率和频谱。建议临床上对 *POLE/POLD1* 基因的所有核酸外切酶区域进行测序,使实体瘤 MSS 的患者可以通过检测 *POLE/POLD1* 突变情况来判断是否能受益于免疫治疗。此外 *POLE/POLD1* 突变的肿瘤具有更大的 T 细胞浸润能力,未来这种免疫微环境特征是否为预后判断提供更重要的参考价值值得探索。总之,我们期待得出更多有指导意义的临床数据,为实现癌症的精准治疗提供更多的证据支持。

参考文献:

- [1] Andre T, 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.
- [2] Fountzilas E, Kurzrock R, Hiep Vo H, et al. Wedding of molecular alterations and immune checkpoint blockade: genomics as a matchmaker [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021. [Epub ahead of print]
- [3] Rayner E, van Gool IC, Palles C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 71-81.
- [4] Ahn SM, Ansari AA, Kim J, et al. The somatic *POLE* P286R mutation defines a unique subclass of colorectal cancer featuring hypermutation, representing a potential genomic biomarker for immunotherapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68638-68649.
- [5] Church DN, Briggs SE, Palles C, et al. DNA polymerase ϵ

- and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(14):2820–2828.
- [6] Travaglini A, Raffone A, Raimondo D, et al. Prognostic value of the TCGA molecular classification in uterine carcinosarcoma[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021. [Epub ahead of print]
 - [7] IJsselstein ME, Sanz-Pamplona R, Hermitte F, et al. Colorectal cancer: a paradigmatic model for cancer immunology and immunotherapy[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 69: 123–129.
 - [8] Chen YX, Wang ZX, Yuan SQ, et al. POLE/POLD1 mutation in non-exonuclease domain matters for predicting efficacy of immune-checkpoint-inhibitor therapy [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9):e524.
 - [9] Chang SC, Lan YT, Lin PC, et al. Patterns of germline and somatic mutations in 16 genes associated with mismatch repair function or containing tandem repeat sequences[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2):476–486.
 - [10] Galati MA, Hodel KP, Gams MS, et al. Cancers from novel Pole-mutant mouse models provide insights into polymerase-mediated hypermutagenesis and immune checkpoint blockade[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24):5606–5618.
 - [11] Yao JF, Gong Y, Zhao W, et al. Comprehensive analysis of POLE and POLD1 gene variations identifies cancer patients potentially benefit from immunotherapy in Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):15767.
 - [12] Graham LS, Pritchard CC, Schweizer MT. Hypermutation, mismatch repair deficiency and defining predictors of response to checkpoint blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2021. [Epub ahead of print]
 - [13] De Souza ALPB. Finding the hot spot: identifying immune sensitive gastrointestinal tumors[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5:48.
 - [14] Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer[J]. *Genet Med*, 2020, 22(12): 2089–2100.
 - [15] Gong J, Wang CK, Lee PP, et al. Response to PD-1 blockade in microsatellite stable metastatic colorectal cancer harboring a mutation[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2):142–147.
 - [16] Robinson PS, Coorens THH, Palles C, et al. Increased somatic mutation burdens in normal human cells due to defective DNA polymerases[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10):1434–1442.
 - [17] Green LR, Al-Rubaiawi AA, Al-Maeni MARM, et al. Localized hypermutation is the major driver of meningococcal genetic variability during persistent asymptomatic carriage[J]. *mBio*, 2020, 11(2):e03068–19.
 - [18] Lin PC, Yeh YM, Hsu HP, et al. Comprehensively exploring the mutational landscape and patterns of genomic evolution in hypermutated cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17):4317.
 - [19] He J, Ouyang W, Zhao W, et al. Distinctive genomic characteristics in POLE/POLD1-mutant cancers can potentially predict beneficial clinical outcomes in patients who receive immune checkpoint inhibitor[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2):129.
 - [20] Hu H, Cai W, Wu D, et al. Ultra-mutated colorectal cancer patients with POLE driver mutations exhibit distinct clinical patterns[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1):135–142.
 - [21] Díaz-Gay M, Alexandrov LB. Unraveling the genomic landscape of colorectal cancer through mutational signatures[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 151:385–424.
 - [22] Wang F, Zhao Q, Wang YN, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10):1504–1506.
 - [23] Guo W, Fu Y, Jin L, et al. An exon signature to estimate the tumor mutational burden of right-sided colon cancer patients[J]. *J Cancer*, 2020, 11(4):883–892.
 - [24] 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.
 - [25] Mo S, Ma X, Li Y, et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations elicit enhanced intratumoral immune responses in stage II colorectal cancer[J]. *Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e000881.
 - [26] Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3):207–216.
 - [27] Jácome AA, Eng C. Role of immune checkpoint inhibitors in the treatment of colorectal cancer: focus on nivolumab [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(12):1247–1263.
 - [28] Magrin L, Fanale D, Brando C, et al. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes[J]. *Oncogene*, 2021, 40(40):5893–5901.
 - [29] Wong A, Kuick CH, Wong WL, et al. Mutation spectrum of POLE and POLD1 mutations in South East Asian women presenting with grade 3 endometrioid endometrial carcinomas[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1):113–120.

- [30] Campbell BB,Light N,Fabrizio D,et al. Comprehensive analysis of hypermutation in human cancer[J]. Cell,2017, 171(5):1042-1056. e10.
- [31] Raffone A,Travaglino A,Raimondo D,et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and POLE mutation in endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol,2021,161(2):621-628.
- [32] Min K, Kim W, Kim D, et al. High polymerase ϵ expression associated with increased CD8+T cells improves survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. PLoS One,2020,15(5):e233066.
- [33] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015,348(6230):124-128.
- [34] Song ZB, Cheng GP, Xu CW, et al. Clinicopathological characteristics of POLE mutation in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2018,118:57-61.
- [35] Siraj AK, Bu R, Arshad M, et al. POLE and POLD1 pathogenic variants in the proofreading domain in papillary thyroid cancer[J]. Endocr Connect,2020,9(9):923-932.
- [36] Niu YL, Ma TH, Li T, et al. Investigating the various predictive values of POLE/POLD1 mutations for response to immune checkpoint inhibitors (ICIs) in different solid tumors[J]. J Clin Oncol,2021,39(15 Suppl):2606.
- [37] Hamzaoui N, Alarcon F, Leulliot N, et al. Genetic, structural, and functional characterization of POLE polymerase proofreading variants allows cancer risk prediction[J]. Genet Med,2020,22(9):1533-1541.
- [38] Rousseau B, Vidal J, Diaz LA Jr. Evaluation of POLE/POLD1 variants as potential biomarkers for immune checkpoint inhibitor treatment outcomes[J]. JAMA Oncol, 2020,6(4):589-590.

《中国肿瘤》入选《高质量科技期刊分级目录》

2019年7月,中国科协、中宣部、教育部、科技部联合印发《关于深化改革 培育世界一流科技期刊的意见》,明确提出要遴选发布高质量科技期刊分级目录,形成全面客观反映期刊水平的评价标准。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,形成了本领域科技期刊分级目录的初步成果。

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,中华医学会通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,于2019年9月公布了第一批我国高质量科技期刊分级目录(临床医学领域科技期刊分级目录涵盖心血管病学、内分泌病学、儿科学、医学影像学四个方向);第二批9个学科(耳鼻咽喉科学、眼科学、呼吸病学、消化病学、神经病学、妇产科学、肿瘤学、烧伤外科学、整形外科学)的分级目录遴选工作业已完成。《中国肿瘤》入选临床医学领域高质量科技期刊分级目录(547种)。