微卫星状态（MS status）

微卫星(Microsatellite)是一种短的串联重复序列(short tandem repeat，STR)，广泛分布于真核生物基因组中，由2~6个核苷酸的串联重复片段构成，一般重复5-50次。微卫星不稳定（Microsatellite Instability， MSI）是指与正常组织相比，在肿瘤细胞中微卫星序列发生变异，出现新的微卫星等位基因现象。其发生机制主要包括重复序列中1个或多个碱基的错配和微卫星重组导致碱基对的缺失或插入。

NCCN建议以下患者检测MMR或MSI：1）年龄低于70岁的结直肠癌患者；2）高于70岁且符合Bethesda指南的结直肠癌患者；3）转移性结直肠癌患者。dMMR患者在生物学上和MSI-H属于同一人群。采用NGS检测的结果与用IHC检测MMR和用PCR检测MSI结果高度一致。PETACC-3试验显示，在肠癌中，MSI-H在II期患者比III期患者中更常见(22% vs. 12%)。IV期结直肠肿瘤中MSI-H的比例约为3.5%。dMMR或MSI-H是II 期肠癌患者预后更佳的分子标志物。

|  |
| --- |
| {{ pict.detectdetail\_msi\_a }} |

图示：MMR，POLE和POLD1基因的胚系和体细胞突变与肿瘤中的MSS，MSI-L和MSI-H关系；

热图和格子标签分别报告每个类别中包含突变的样本的数量和百分比。

多个临床研究证实了微卫星不稳定与ICIs治疗高度相关。II期临床试验（NCT01876511）41位进展期转移性结直肠癌患者，分为dMMR结直肠癌组（N=11）、pMMR结直肠癌组（N=21）和dMMR非结直肠癌组（N=9），静脉注射帕博丽珠单抗10mg/kg，两周一次。dMMR结直肠癌患者免疫相关客观反应率和20周无进展生存率分别为40%（4/10）、78%（7/9）;pMMR结直肠癌患者的免疫相关客观反应率和20-周无进展生存率分别为0%（0/18）、11%（2/18）。dMMR结直肠癌组的中位无进展生存期（mPFS）和总生存期（OS）未达到。pMMR结直肠癌组的疾病进展或死亡的风险比为0.10[P＜0.001]，死亡风险比为0.22[P=0.05]。dMMR非结直肠癌组的20周免疫相关客观反应率和免疫相关无进展生存率与dMMR结直肠癌组类似，分别为71%（5/7），67%（4/6）。进一步全外显子测序发现，dMMR肿瘤样本的平均体细胞变异为1782，pMMR肿瘤样本的平均体细胞变异数为73[P=0.007]，高突变负荷与无进展生存期的延长有关[P=0.007]。

在5项临床试验中，共149位MSI-H或dMMR实体瘤患者（其中90位结直肠癌患者，其余59位罹患其他14种实体瘤）接受帕博丽珠单抗治疗，客观缓解率（ORR）为39.6%(95%Cl:31.7,47.9)，11位患者完全缓解，48位患者部分缓解，78%的患者缓解时间超过半年。结直肠癌患者和其他14种实体瘤患者的ORR分别为36%和46%。一项II期临床试验（NCT02060188）研究发现，74例经过至少一次治疗的MSI-H（或dMMR）结直肠癌患者接受纳武利尤单抗治疗，客观缓解率为31%，中位无进展生存期为14.3个月，12个月的无进展生存率为48.4%，中位总生存期未达到，6个月和12个月的总生存率分别为83.4%和73.8%。