

ASCO 采纳的美国病理学家协会指南：免疫检查点抑制剂治疗的错配修复和微卫星不稳定性检测

董林 翻译 应建明 审校

摘要 美国病理学家协会 (CAP) 于 2022 年发布了用于免疫检查点抑制剂治疗的错配修复 (MMR) 和微卫星不稳定性 (MSI) 检测指南。该指南旨在解决多种癌症类型中 MMR/MSI 检测的相关问题, 并就合适的检测方式的选择提供了建议, ASCO 对其进行审核并采纳。该 CAP 指南中, IHC 检测 MMR (MMR-IHC) 和 (或) 聚合酶链反应检测 MSI (MSI-PCR)、NGS 检测 MSI 均是结直肠癌推荐的检测方法; 胃食管癌和小肠癌推荐 MMR-IHC 和 (或) MSI-PCR; 子宫内膜癌推荐 MMR-IHC; 上述癌种以外的其他类型癌症最佳检测方法尚未明确。肿瘤突变负荷不能作为检测错配修复缺陷 (dMMR) 的替代指标。若检测到符合 Lynch 综合征的 dMMR 则应告知主管医师。

关键词 检测方法 实体瘤 免疫检查点抑制剂 微卫星不稳定性 错配修复缺陷

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230666

美国病理学家协会 (The College of American Pathologists, CAP) 与分子病理学协会和抗击结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 组织合作, 于 2022 年发布了用于免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗的错配修复 (mismatch repair, MMR) 和微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 检测指南。该指南旨在解决多种癌症类型中 MMR/MSI 检测的相关问题, 并就如何选择合适的检测方式 [免疫组织化学法 (immunohistochemistry, IHC)、聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 或二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS)] 提供了建议。该 CAP 指南满足了临床实践中未被满足的需求, 并对现有 ASCO 相关指南进行了补充, 因此是 ASCO 采纳的首选指南。

1 要点

1.1 ICI 治疗中的 MMR 和 MSI 检测

ASCO 采纳的 CAP 指南。

1.2 指南解决的主要问题

寻找最能有效识别 DNA 错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 的检测方式。

1.3 目标人群

进行 dMMR 检测以确定是否接受 ICI 治疗的癌症患者。

1.4 指南受众

进行和使用 dMMR 检测的临床医生。

1.5 指南形成的方法

本指南召集了 ASCO 专家小组以评估是否采纳

基于医学文献系统综述的推荐意见。ASCO 专家小组通过《临床指南研究与评价系统 II》评估制定 CAP 指南的方法学。ASCO 专家小组仔细审查了 CAP 指南的内容, 以明确 ASCO 采纳的适宜性。

1.6 指南推荐意见

这些推荐和良好实践说明转载自 CAP 指南。本指南中使用的推荐强度的定义在原文附录表 A2 中进行了详细阐述。请参阅原文讨论部分, 了解 ASCO 专家小组的其他意见。

推荐意见 1: 对于考虑接受 ICI 治疗的 CRC 患者, 病理学家应使用 IHC 检测 MMR (MMR-IHC) 和 (或) PCR 检测 MSI 来评估 DNA dMMR。虽然 MMR-IHC 或 PCR 检测 MSI 是首选, 但病理学家也可使用经过充分验证的 NGS 检测 MSI。注: NGS 检测的 MSI 方法须用 MMR-IHC 或 PCR 检测的 MSI 进行验证, 并且必须显示出等效性时方可选择。(强烈推荐)

推荐意见 2: 对于考虑接受 ICI 治疗的胃食管癌和小肠癌患者, 病理学家应使用 MMR-IHC 和 (或) PCR 而非 NGS 检测 MSI 来评估 dMMR。注: 本推荐意见不适用于食管鳞状细胞癌患者。(强烈推荐)

推荐意见 3: 对于考虑接受 ICI 治疗的子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 患者, 病理学家应使用 MMR-IHC 而非 PCR 或 NGS 检测 MSI 来评估 DNA dMMR。(强烈推荐)

推荐意见 4: 对于考虑接受 ICI 治疗的上述癌种以外的其他类型癌症患者, 病理学家应该评估 dMMR, 尽管最佳检测方法尚未明确。注: 检测方法须针对待测特定癌症类型进行充分验证, 并仔细评估 MMR-

IHC 以及通过 PCR 或 NGS 检测 MSI 评估 DNA dMMR 的性能特点。(有条件推荐)

推荐意见 5: 对于所有因 dMMR 而考虑接受 ICI 治疗的癌症患者, 病理学家不应使用肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 作为检测 dMMR 的替代指标。若肿瘤确定为 TMB 高 (TMB-high, TMB-H), 病理学家可以通过 IHC 和 (或) PCR 检测 MSI 来明确 TMB-H 是否由于 dMMR 导致。(强烈推荐)

推荐意见 6: 对于考虑接受 ICI 治疗的癌症患者, 若在肿瘤中发现符合 Lynch 综合征的 dMMR, 病理学家应将该结果告知主管医师。(强烈推荐)

1.7 良好实践说明

结果不一致: 若出现结果不一致的情况, 病理学家应将 IHC 检测出的 dMMR、PCR 或 NGS 检测出的 MSI 判读为阳性结果, 以使适合的患者接受 ICI 治疗。不一致的结果应进行审核, 以确保结果不一致并非由于判读错误所致。

结果不确定: 任何检测方法出现结果不确定, 病理学家应选择替代方法或使用不同的肿瘤组织标本重复检测。实验室应对不确定结果进行严格的同行评审, 可以采纳更有经验的病理学家的意见。

亚克隆缺失: 若 MMR-IHC 检测出现克隆缺失, 而患者正考虑参与 ICI 的临床试验, 病理学家应专门对 MMR 蛋白表达缺失的肿瘤区域通过 PCR 检测 MSI 状态。

ASCO 认为, 肿瘤临床试验对于医疗决策和优化癌症治疗至关重要, 所有患者都应有机会参与。

2 临床问题和目标人群

该 CAP 指南解答了以下关键问题 (key question, KQ):

KQ1a. 对于考虑接受 ICI 治疗的患者, 通过 IHC 检测 MMR 蛋白缺失、PCR 或 NGS 检测 MSI 状态, 是否能准确评估 dMMR?

KQ1b. 通过 NGS 检测 TMB 作为 PCR 或 NGS 检测 MSI 的替代方法, 是否具有足够的性能特征?

KQ1c. 对于考虑接受 ICI 治疗的患者, 何种 dMMR 检测方法能最有效地预测患者的预后改善?

KQ2. MMR-IHC 与 PCR 或 NGS 检测 MSI 相比

较, 何种检测方法的性能特征在特定癌症类型中更优?

KQ3. 对于预测 Lynch 相关胚系突变, MMR-IHC、PCR 或 NGS 分析 MSI 的诊断检测特征是什么?

3 CAP 指南制定方法学小结

本指南中, Ovid MEDLINE 和 Elsevier Embase.com 的文献检索时间跨度为 2008 年 1 月 1 日至 2021 年 3 月 30 日。检索确定了 103 篇文献纳入指南的文献定性综合分析。确定的研究均为队列研究, 大多为回顾性研究, 但也有少数前瞻性研究。本指南评估了 3 种检测方法: IHC 检测 MMR, PCR 检测 MSI, NGS 检测 MSI。关注的主要结果是诊断检测特征和检测方法的一致性 (如 IHC 检测 MMR 和 PCR 检测 MSI 之间的一致性)。

4 讨论

NGS 检测可以获得更全面的潜在重要信息, 如 MSI、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的扩增 (特别是胃肠道肿瘤)、由非 MSI 机制引起的 TMB-H、融合基因的检测以及在实验室中进行的配对的胚系-体细胞分析, 在决策过程中应考虑这些潜在用途。当可用组织的数量限制了进行多项检测时, IHC 和 NGS 在联合使用时可能最有效, 特别是其中一种检测产生模棱两可的结果时, 不应该用一种检测方法来排除另一种。重要的是, 对两种方法检测都有合理需求时, 上述检测不应被认为是重复检测或非必要检测。

致谢

感谢默沙东 (中国) 投资有限公司的支持及李琳和雷有颖为本文翻译提供学术支持。感谢上海北翱医药科技有限公司为本文提供辅助编辑工作。

版权声明

本文原文 “Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Endorsement of College of American Pathologists Guideline”, 首次发表在 Journal of Clinical Oncology, 2023, 41(10): 1943-1948; 本文二次发表已取得版权所有 ©2023 Wolters Kluwer 出版社的同意, 对原文进行翻译, 不涉及一稿多投及侵犯版权等问

专家点评

应建明

MMR 可矫正 DNA 复制过程中产生的碱基错配, 在维持 DNA 复制保真度和基因组稳定性方面具有重

要作用^[1]。微卫星是基因组中 1~6 个核苷酸组成的串联重复 DNA 序列, 在复制过程中容易出现“滑动”

而发生碱基插入、缺失^[2]。dMMR 时,微卫星序列的复制错误得不到及时纠正并不断累积,使得微卫星序列长度或碱基组成发生改变,称为 MSI^[2-3]。MSI 可分为 3 类:微卫星高度不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)、微卫星低度不稳定性(microsatellite instability-low, MSI-L)和微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)^[4]。MSI-H 可发生于 CRC、胃癌、小肠癌、肝癌、胆道癌和 EC 等多种实体瘤^[5]。

临床对 MMR/MSI 的检测可辅助肿瘤的诊断、预后判断和治疗决策。Lynch 综合征是典型的 MSI-H 肿瘤,患者 MMR 基因胚系突变导致 dMMR,罹患 CRC 和 EC 等恶性肿瘤的风险极大。对于具有上述肿瘤家族史,或者具有早发肿瘤的患者,有必要对肿瘤组织进行 MMR 蛋白检测以筛查 Lynch 综合征,通过对 Lynch 综合征患者家系进行科学筛查管理可显著降低家族内肿瘤的发病率和死亡率^[6]。MSI 还可反映特定肿瘤患者的预后,并指导后续治疗。NCCN 指南和 CSCO 结直肠癌诊疗指南推荐所有 II 期 CRC 均进行 MSI/MMR 检测,对于 MSI-H 患者不推荐氟尿嘧啶类药物辅助化疗^[7-8]。MSI 状态也可以反映转移性 CRC 患者对靶向药物的治疗反应,与西妥昔单抗相比,MSI-H 患者接受贝伐珠单抗治疗死亡风险降低 87%^[9]。MSI-H 肿瘤突变发生率高,具有广泛的免疫原性,因而对于 ICI 反应良好,可作为免疫治疗的疗效预测标志物^[10]。

目前临床上主要采用 IHC 和 PCR 检测 MMR/MSI。NGS 是近年来出现的新的检测方法。由于过往临床试验所使用的方法不明确,导致 FDA 批准帕博利珠单抗治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤适应证时未同时批准 MSI-H 或 dMMR 的伴随诊断检测方法。因此 CAP 召集专家组对大量文献进行系统回顾,评估 MSI 和 MMR 的不同检测方法,旨在回答“何种方法可以更好地识别 dMMR”^[11]。ASCO 对该指南进行了审查,并对指南的科学性给予认可^[12]。

指南推荐对于考虑接受 ICI 治疗的 CRC 患者,首选 MMR-IHC 或 MSI-PCR 检测 dMMR,也可使用经过验证的基于 NGS 的 MSI 检测。MMR-IHC 和 MSI-PCR 检测准确性高,同时具有较高的获益风险比。IHC 在大多数实验室很容易开展,价格相对便宜,且不需要大量的肿瘤组织,即可检测出何种 MMR 蛋白缺陷。PCR 在技术上稍具挑战性,需要匹配非肿瘤组织,成本略高,且不能识别可能导致 MMR 缺陷的特定基因。尽管研究数量有限,在 CRC 患者中 MSI-NGS 检测的准确性被认为与 MMR-IHC 和 MSI-PCR 相当,但基于 NGS 的 MSI 检测需要更多的组织,样本 DNA 通常要求 500 ng ~ 1 μg,而活检标本因样本量有限,可能无法满足 NGS 的需求,并且 NGS 可能无法准确识

别出 dMMR/MSI-L 肿瘤。此外,IHC 和 PCR 检测通常可在 1 天内完成,而 NGS 需要专业的实验室和技术人员,很多实验室需将样本送往第三方进行检测,所需时间更长。NGS 也有其优势,与传统的毛细管电泳法 PCR 相比,NGS 可同时检测其他基因突变(潜在治疗靶点);不需要匹配非肿瘤组织;可减少观察者/实验室间差异^[11]。

两项研究分别比较了 MSI-NGS 与 MMR-IHC 检测上消化道肿瘤及小肠癌 dMMR,均显示出很高的一致性^[13-14]。指南推荐胃食管和小肠癌患者考虑行 ICI 治疗时使用 MMR-IHC 和(或)MSI-PCR 优于 NGS 检测,主要是基于卫生经济学考量。同时患有 EC 和 CRC 的患者可能表现出不同水平的 MSI,MSH6 突变常导致肿瘤出现 MSI-L 或 MSS,且 EC 比 CRC 更常见^[15]。IHC 可准确检测出 MSH6 蛋白表达的缺失,而 PCR 和 NGS 在检测 MSI-L 肿瘤时可能不太敏感。研究显示部分 MSH6 突变型 EC 经 PCR 检测未发现 MSI-H,这可能与 MSH6 和 MSH3 蛋白功能存在部分冗余性有关,当 MSH6 蛋白发生突变时,MSH2/MSH3 异源二聚体仍起作用,使 DNA 错配得到部分纠正^[16]。因此在 EC 中,与 IHC 相比,PCR 和 NGS 检测 dMMR 准确性稍差,对于考虑接受 ICI 治疗的 EC 患者,病理医生应使用 MMR-IHC 进行 dMMR 缺陷检测。由于缺乏消化道肿瘤/EC 之外的证据,指南未对其他瘤种的最佳 dMMR 检测方法进行推荐。然而检测识别有可能适合 ICI 治疗的患者仍被认为具有较好的风险获益比。一项研究对 26 种癌症进行了 IHC、MSI-PCR 和 MSI-NGS 检测,与 1 986 例 IHC 匹配病例相比,NGS 漏检 14 例^[17]。对基于 PCR 和 NGS 的个别肿瘤类型的检测需要进行验证,无文献表明这种个体化验证对 IHC 是必要的,因此专家小组倾向于使用 MMR-IHC 对其他瘤种进行检测^[11]。

虽然一些研究表明,在 dMMR 肿瘤中可观察到 TMB-H,但有时 TMB-H 也可能与其他因素有关,如 CRC 中的 POLE 核酸外切酶结构域突变^[18]。尽管 CRC 中 TMB-H 和 MSI-H 一致性达 95%,但仅 57% 的 MSI-H EC 是 TMB-H,在卵巢癌(24%)、神经内分泌癌(57%)和宫颈癌(33%)中也观察到这种一致性的差异^[11]。一项针对 10 万例肿瘤患者的数据分析显示,83% 的 MSI-H/dMMR 患者属于 TMB-H;而 TMB-H 患者中不到 16% 属于 MSI-H^[19]。FDA 已批准 TMB-H 指导晚期实体瘤接受帕博利珠单抗治疗,此外,TMB 可能作为多种肿瘤免疫治疗疗效预测的潜在生物标志物。但由于不同平台的 TMB 阈值等原因,限制了 TMB 在免疫治疗中的应用。dMMR/MSI-H(非 TMB)状态是经验证的免疫治疗疗效正向预测生物标志物,所有主要指南均推荐 MSI 状态可指导转移性

CRC 一线治疗选择^[20]。因此尽管 MSI-H 和 TMB-H 之间存在关联,但 TMB-H 不能作为 MSI-H 的替代指标。

对于考虑接受 ICI 治疗的癌症患者,若检测提示 MMR 缺陷情况与 Lynch 综合征表现一致,病理医生应将此结果传达给主管医师。MMR 对于预测患者的疾病进展和治疗反应至关重要,通过与临床医生进行充分沟通,病理医生可以提供有关患者预后的重要信息,有助于指导进一步的治疗决策。此外,Lynch 综合征患者可能对 ICIs 具有更高的敏感性和良好的临床反应,病理医生的发现有助于确定患者是否适合接受该治疗,并在制定个体化治疗方案时提供重要的依据。作为一种肿瘤易感综合征,Lynch 综合征涉及家族中多个成员的癌症风险,病理医生还可以提供关于 Lynch 综合征的诊断和相关家族风险信息,以便进行遗传咨询。

MMR-IHC、MSI-PCR 和 MSI-NGS 的检测结果并不总是一致,特别是对于胃肠道外的肿瘤。取样、判读、新辅助治疗及 MMR 功能补偿等原因均可导致 MMR 与 MSI 检测结果不一致。MMR 涉及但不限于 MLH1、MSH2 等基因,IHC 未检测出的 MMR 蛋白相关基因突变或尚未识别的 MMR 基因突变均可导致 MMR 缺陷,表现为 MSI-H^[21]。POLE 基因核酸外切酶区域的突变可以解释<1% 的 MMR 正常表达(MMR-proficient, pMMR)/MSI-H 现象,而 MLH1 启动子甲基化可以解释多数 MLH1 蛋白缺失且 MSS 的现象^[22]。病理医生应首先对不一致结果进行严格审核,以确保不是由于错误判读导致不一致。虽然可将 dMMR 的任何证据作为患者有资格接受 ICIs 治疗的阳性结果,但鼓励病理医生与主管医师讨论不一致的结果,以便根据临床情况和主管医师的判断做出最佳治疗选择。此外,若首选检测显示 pMMR,但临床高度怀疑 dMMR,应考虑用另一种方法进行检测。

任何检测方法的结果如果不确定,病理医生应对不同的肿瘤块进行重复检测。MMR-IHC 在检测固定前长时间缺血或福尔马林固定不充分的标本时效果不佳。针对这种情况,通常可使用术前活检标本进行检测。当 MMR-IHC 结果不确定时,基于 PCR 的 MSI 检测方法可能会产生更好结果。对于不确定的病例,实验室应有健全的同行评议机制,采纳更有经验的病理学家的意见^[11]。

Ta 等^[23]发现亚克隆表达(部分区域表达缺失,部分不缺失)以 MLH1 和 PMS2 最常见,并发现与 MLH1 甲基化有关,建议将 MMR 蛋白亚克隆表达缺失归为 dMMR,即使表达保留区域是 MSS,仍建议 10% 表达缺失的肿瘤归为 dMMR^[22];发现肿瘤原发灶中 MLH1/PMS2 呈亚克隆表达,而转移灶中表达完全丢失,提示在肿瘤转移中存在 dMMR 的亚克隆进化。MMR 蛋

白亚克隆表达的临床意义尚不明确,若需要更加明确的检测结果才能将患者纳入 ICIs 临床试验,病理医生应通过正交方法进行 MSI 评估,特别是在 MMR 蛋白表达缺失的肿瘤区域。目前尚不确定 MMR 蛋白亚克隆缺失的肿瘤患者是否对 ICIs 治疗有应答^[11],因此在临床常规治疗决策中应谨慎解读和告知主管医师关于肿瘤组织 MMR 蛋白亚克隆表达相关信息。

总而言之,MMR-IHC 和 MSI-PCR 方法目前已经广泛应用于临床 MMR 系统缺陷表型的检测,用以辅助消化道肿瘤、子宫内膜肿瘤等患者的诊断、评估预后和指导用药。然而,由于检测技术的复杂多样、不同肿瘤样本的组织特异性,检测流程的规范化和检测结果的准确性还有进一步提升的空间。CAP 指南的推荐为现阶段 MMR 的检测实践提供了理论基础和行为规范。同时 NGS、液体活检等技术的进步,对于临床肿瘤标本取材、生物标志物检测等无疑是极大的助力。未来可能会有更多判断肿瘤预后、预测免疫治疗疗效的生物标志物被发现和验证,为临床治疗决策的制定提供参考和依据。在各方理念进步、技术发展的强力推动下,相信肿瘤精准免疫治疗的前景会更加广阔。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(3):153-162.
- [2] Lee V, Murphy A, Le DT, et al. Mismatch repair deficiency and response to immune checkpoint blockade[J]. *Oncologist*, 2016, 21(10):1200-1211.
- [3] Eso Y, Shimizu T, Takeda H, et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(1):15-26.
- [4] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会.结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J].*中华肿瘤杂志*,2019,41(10):734-741.
- [5] 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.
- [6] Roudko V, Cimen Bozkus C, Greenbaum B, et al. Lynch syndrome and MSI-H cancers: from mechanisms to “off-the-shelf” cancer vaccines[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:757804.
- [7] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Colon cancer and rectal cancer. V. 1.2023[EB/OL]. [2023-07-12].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会,主编.中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南2023[M].北京:人民卫生出版社,2023.
- [9] Innocenti F, Ou FS, Qu XP, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1217-1227.

- [10] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):1-10.
- [11] Bartley AN, Mills AM, Konnick E, et al. Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: guideline from the college of American pathologists in collaboration with the association for molecular pathology and fight colorectal cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(10):1194-1210.
- [12] Vikas P, Messersmith H, Compton C, et al. Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO endorsement of college of American pathologists guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10):1943-1948.
- [13] Christakis AG, Papke DJ, Nowak JA, et al. Targeted cancer next-generation sequencing as a primary screening tool for microsatellite instability and lynch syndrome in upper gastrointestinal tract cancers[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(7):1246-1251.
- [14] Latham A, Shia, Patel Z, et al. Characterization and clinical outcomes of DNA mismatch repair-deficient small bowel adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5):1429-1437.
- [15] Wang Y, Shi CJ, Eisenberg R, et al. Differences in microsatellite instability profiles between endometrioid and colorectal cancers: a potential cause for false-negative results[J]. *J Mol Diagn*, 2017, 19(1):57-64.
- [16] Zhang LY. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing[J]. *J Mol Diagn*, 2008, 10(4):301-307.
- [17] Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao NQ, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11, 348 patients[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3):746-756.
- [18] 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.
- [19] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden[J]. *Genome Med*, 2017, 9(1):34.
- [20] Manca P, Corti F, Intini R, et al. Tumour mutational burden as a biomarker in patients with mismatch repair deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 187:15-24.
- [21] Shia. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry[J]. *J Mol Diagn*, 2008, 10(4):293-300.
- [22] Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(1):96-102.
- [23] Ta RM, Hecht JL, Lin DI. Discordant loss of mismatch repair proteins in advanced endometrial endometrioid carcinoma compared to paired primary uterine tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3):401-406.

(2023-07-18 收稿)

(编辑: 郑莉 校对: 邢颖)

作者简介

应建明 专业方向为肿瘤病理诊断及分子病理诊断。
E-mail: jmying@cicams.ac.cn

