

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)

# ОПУХОЛИ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ – ЧТО ПРОИЗОШЛО ЗА ПОСЛЕДНИЙ ГОД?

им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

В.А. Чубенко

## MSI-H CANCER – WHAT HAS HAPPENED IN THE LAST YEAR?

**В.А. Чубенко**

*Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии солидных  
опухолей ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,  
197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.*

**V.A. Chubenko**

*Candidate of Medicine, Head of Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research  
and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological)  
named after N.P. Napalkov,  
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.*

На сегодняшний день иммунотерапия занимает одно из ведущих мест в клинической практике. Одним из предиктивных факторов чувствительности опухоли является ее молекулярный фенотип с признаками микросателлитной нестабильности. У подгруппы больных, опухоли которых характеризуются данными признаками, проведенные клинические исследования демонстрируют высокую эффективность применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) с точки зрения достижения объективного ответа, его длительности, времени до прогрессирования болезни и продолжительности жизни. Подобные результаты стимулируют применение иммунотерапевтического подхода на ранних этапах болезни с возможностью излечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** микросателлитная нестабильность, продолжительность жизни, клинические исследования.

Currently, immunotherapy holds one of the leading positions in clinical practice. One of the predictive factors is the molecular phenotype of tumors with microsatellite instability features. Clinical trials demonstrate the high effectiveness of checkpoint inhibitors in this subgroup in terms of achieving an objective response, its duration, progression free survival, and overall survival. Such results encourage the use of immunotherapeutic approaches at early stages of the disease with the potential to cure this patient's population.

**Key words:** microsatellite instability, overall survival, clinical trials.

## Введение

**Н**а сегодняшний день иммунотерапия занимает одно из ведущих мест в лечении практически всех типов злокачественных новообразований, от локальных до метастатических форм. Это связано с возможностью излечения, пусть и условного, или достижения длительного контроля над болезнью практически у каждого пятого больного, что мы редко наблюдаем при использовании традиционных цитостатиков или таргетной терапии [1].

Безусловно, в настоящее время, ведется поиск предиктивных маркеров чувствительности к назначению иммунотерапевтических препаратов с целью увеличения продолжительности жизни больных. Одним из них является микросателлитная нестабильность (MSI-H) [2].

Что означает термин MSI-H? Это молекулярный фенотип опухоли, который развивается в результате потери функции белков репарации ДНК в связи с наследственными или приобретенными мутациями в микросателлитах либо различными эпигенетическими изменениями в клетке [3]. Что такое микросателлиты? Это короткие повторы, состоящие из одного или нескольких нуклеотидов, которые распределены по всему геному. Приобретение или потеря нуклеотидов в них приводит к появлению новых аллелей различной длины, что как раз и является диагностическим признаком MSI-H. Все ли мутации одинаковы? Нет. Функциональные последствия мутаций зависят от расположения микросателлита в геноме: мутации, связанные с геном, приводят к нестабильности генома и «гипермутационному» фенотипу [3].

В связи с появлением в MSI-H-опухолях огромного числа аберрантных фрагментов ДНК закономерно происходит стимуляция иммунного ответа. Основным его механизмом является активация интерферона I типа и привлечение Т-клеток к участкам с нарушением в генах репарации ДНК, что является предпосылкой для успешного применения различных вариантов иммунотерапии [4].

Таким образом, MSI-H характеризуется высокой частотой генетических нарушений, гиперэкспрессией неоантигенов и, как следствие, выраженной инфильтрацией иммунными клетками опухолевого микроокружения. Очевидно, что подобные особенности обуславливают значительную вероятность ответа на лечение иммунологическими препаратами, в том числе ингибиторами контрольных точек.

Впервые MSI-H была выявлена при спорадическом раке толстой кишки в начале 1990-х гг. Однако наиболее часто она описывается при наследственных карциномах, ассоциированных с синдромом Линча, – они включают рак эндометрия (30%), желудка (20%) и аденокарциномы (5–10%) [3]. Частота встречаемости MSI-H при различных опухолях представлена в таблице 1.

## Клинические данные

Впервые гипотеза о том, что MSI-H-опухоли являются более иммуногенными и чувствительными к ИКТ по сравнению с новообразованиями без дефектов в генах репарации, была подтверждена в исследовании KEYNOTE-016, в которое были включены больные с 12 различными нозологиями, резистентными к стандартной терапии [7]. На фоне применения Пембролизумаба объективный ответ наблюдался у 53%, а полный регресс у 21% больных. Это позволило авторам сделать вывод, что наличие микросателлитной нестабильности является агностическим предиктивным маркером эффективности ИКТ независимо от локализации первичной опухоли.

Дальнейшее изучение роли MSI-H в клинической практике было связано с оценкой эффективности ИКТ у больных с различными локализациями злокачественных опухолей, когда были исчерпаны все опции стандартной терапии. Например, в исследовании CHECKMATE-142 авторы оценили эффективность Ниволумаба в комбинации с низкими дозами Ипилимумаба у больных MSI-H-метастатическим колоректальным раком [8]. При медиане наблюдения 50,9 месяцев объективный ответ наблюдался у 65% больных, при этом полный регресс был зарегистрирован у 13%. Необходимо отметить, что медиана общей выживаемости в этом исследовании еще не достигнута [3]. Эффективность ИКТ у больных MSI-H-злокачественными новообразованиями, резистентными к стандартной терапии, представлена в таблице 2.

## Первая линия терапии

Несомненно, полученные данные о высокой эффективности ИКТ в резистентной популяции больных и влиянии на продолжительность их жизни явились триггером к изучению иммунотерапии в первой линии лечения диссеминированных MSI-H-опухолей. В исследовании KEYNOTE-177 применение Пембролизумаба в первой линии лечения больных метаста-

Таблица 1.

**Частота выявления MSI-H при опухолях различных локализаций [5, 6]**

Локализация (N, число случаев)	Частота выявления (%)
Онкогинекология, кроме рака шейки матки (5771)	2,3–16
Аденокарцинома желудочно-пищеводного соединения (1463)	3,9–8,5
Опухоли ЖКТ (9958)	3,1–7,4
Опухоли мочевыводящих путей, кроме рака мочевого пузыря (2420)	1,2–4,5
Плоскоклеточный рак пищевода (102)	2
Опухоли невыясненной локализации (3084)	1,9–4,9
Нейроэндокринные опухоли (1945)	0,7
Немелкоклеточный рак легкого (16666)	0,4
Рак молочной железы (2289)	0,3–1,2
Опухоли головы и шеи (418)	0,2
Опухоли ЦНС (721)	0,1
Меланома (1130)	0,1
Саркомы мягких тканей (367)	0

Таблица 2.

**Эффективность ИКТ у больных MSI-H-злокачественными новообразованиями, резистентными к стандартной терапии**

Локализация / Исследование	Медиана времени наблюдения, мес.	ИКТ (схема)	Линия терапии	N	ОО, %	ПР, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.	Источник
мКРР (CHECKMATE-142)	50,9 (46,9-62,7)	Ниво 3 мг/кг + Ипи 1 мг/кг	2 и более	45	119	13	Не достигнута	Не достигнута	[8]
мКРР (CHECKMATE-142)	50,9 (46,9-62,7)	Ниво 3 мг/кг	2 и более	74	31		Не достигнута	Не достигнута	[8]
мКРР (KEYNOTE-016)	8,7	Пембро 10 мг/кг	2 и более	28	89	21	Не достигнута	Не достигнута	[9]
мКРР (KEYNOTE-164)	62,2	Пембро 200 мг	2 и более (Когорта А)	61	34,9	Нет данных	2,3	31,4	[10]
Разные солидные опухоли (KEYNOTE-158)	37,5	Пембро 200 мг	2 и более	321	30,8	8,4	3,5	20,1	[11]
мКРР (SAMCO)	33,3	Авел.	2 и более	61	29,5	Нет данных	однолетняя 31%	Нет данных	[12]
мКРР (NIPICOL)	34,5	Ниво 3 мг/кг + Ипи 1 мг/кг	3 и более	57	59,6	Нет данных	трехлетняя 70%	трехлетняя 73,1%	[13]
Метастатические редкие опухоли (ROCK)	24,7	Ниво 240 мг	2 и более	11	60	10	10,1	однолетняя 80%	[13]

Принятые сокращения: мКРР – метастатический колоректальный рак; N – число больных; ОО – объективный ответ; ПР – полный регресс; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; Ниво – Ниволумаб; Ипи – Ипилимумаб; Пембро – Пембролизумаб; Авел. – Авелумаб.

тическим MSI-H-колоректальным раком фактически привело к двукратному увеличению времени до прогрессирования опухоли, по сравнению с опцией химиотерапевтического лечения по выбору врача [14]. Эффективность ИКТ в первой линии терапии у больных MSI-H диссеминированными злокачественными опухолями представлена в таблице 3.

Без сомнения, наличие нескольких эффективных опций лечения всегда стимулирует дальнейшее изучение их комбинаций с целью достижения наибольшего эффекта. Поэтому сегодня активно применяются схемы химиоиммуно- и иммунотаргетной терапии. Однако большинство клинических исследований нацелены на широкую популяцию больных, а подгруппа

Таблица 3.

**Эффективность ИКТ в первой линии терапии у больных MSI-H-диссеминированными злокачественными опухолями**

Локализация / Исследование	Медиана времени наблюдения, мес.	ИКТ (схема)	N	ОО, %	ПР, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.	Источник
мКРР (KEYNOTE-177)	44,5 (39,7–49,8)	Пембро/ТВВ	153/154	45,1/33,1	13,1/3,9	16,5/8,2	Не достигнута/ 36,7	[14]
мКРР (CHECKMATE 8HW)	24,3	Ниво 240 мг + Ипи 1 мг/кг/ТВВ	202/101	Нет данных	Нет данных	Не достигнута/ 5,9	Нет данных	[15]
мКРР (KEYNOTE-164)	62,2	Пембро 200 мг	63	34,9	Нет данных	4,1	47	[10]

Принятые сокращения: мКРР – метастатический колоректальный рак; N – число больных; Ниво – Ниволумаб; Ипи – Ипилимумаб; Пембро – Пембролизумаб; ОО – объективный ответ; ПР – полный регресс; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; ТВВ – терапия по выбору врача.

с MSI-H-фенотипом в них представлена крайне незначительно. Например, в исследовании CHECKMATE-649 оценивали эффективность химиотерапии по сравнению с комбинацией Ниволумаба и цитостатиков или сочетанием Ниволумаба и Ипилимумаба у больных распространенным раком желудка, пищевода и пищеводно-желудочного сочленения. В итоге лишь у 3% (61 больной) был выявлен MSI-H-фенотип [16]. При этом медиана общей выживаемости в подгруппе химиоиммунотерапии составила 38,7 месяцев, в подгруппе химиотерапии – 13,8 месяцев, а в подгруппе только иммунотерапии не была достигнута. На сегодняшний день складывается впечатление, что комбинация различных групп препаратов приводит лишь к незначительному (на 10–15%) увеличению объективного ответа опухоли на лечение при отсутствии значимого увеличения продолжительности жизни в той же популяции больных [17]. Кроме того, очевидно, что комбинированное лечение всегда сопровождается большей частотой клинически значимых побочных эффектов. Следовательно, даже при наличии убедительного предиктивного маркера эффективности ИКТ применение комбинированных схем лечения требует дальнейшего изучения.

### Неoadьювантная терапия

Не вызывает сомнений тот факт, что наибольший эффект, с точки зрения влияния на продолжительность жизни, можно наблюдать при применении ИКТ у больных с MSI-H-опухольями в неoadьювантном режиме, то есть на ранних стадиях болезни. Предполагается, что на фоне лечения происходит активация Т-клеток иммунной системы, их воздействие на неоантигены первичной опухоли, элиминация микро-

метастазов и формирование клеток-памяти, которые предотвращают развитие рецидива болезни [18]. Экстраполяция данных, полученных при изучении диссеминированных опухолей, возможно, приведет к достижению большей частоты полных патоморфологических регрессов и R0-резекций. Эффективность ИКТ в неoadьювантном режиме представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы, полученные в ходе многочисленных исследований данные подчеркивают высокую эффективность ИКТ в подгруппе с MSI-H-опухольями на ранних стадиях болезни. Полный патоморфологический регресс наблюдался у 60–65% больных. В нашем исследовании, проведенном в течение 4,5 лет (с июня 2019 г. по декабрь 2023 г.) на базе ГБУЗ «СПб КНПц СВМП(о) им. Н.П. Напалкова», после неoadьювантной терапии ИКТ полный патоморфологический регресс опухоли был зарегистрирован у 6 (42,9%) из 14 прооперированных больных. Поэтому изучение возможности отказа от выполнения хирургического вмешательства при достижении регресса опухоли и излечения (каким бы условным ни было это понятие) больных злокачественными опухолями представляет значительный интерес [24–26].

В исследование Q.X. Wang и соавт. было включено 19 больных раком прямой кишки I–III стадии с признаками MSI-H. Всем им была назначена только иммунотерапия анти-PD-1-препаратами, на фоне чего наблюдался клинически полный регресс опухоли [27]. При медиане наблюдения 17,1 месяцев показатели двугодовой безрецидивной и общей выживаемости составили 100%. В нашем анализе при медиане времени наблюдения 22 месяца (кстати, это наибольший (!) период из всех, указанных в литературе) 4 больных

Таблица 4.

#### Эффективность ИКТ в неoadьювантном режиме у больных MSI-H-опухольями

Локализация/ Исследование	Медиана времени наблюдения, мес.	ИКТ (схема)	N	ОО клин, %	ПР пато- морф, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.	Источ- ник
KPP (NICHE-1)	25	1 Ипи + 2 Ниво, затем операция	32	100	69	Не достигнута	Не достигнута	[19]
KPP (NICHE-2)	13	1 Ипи + 2 Ниво	112	99	67	Не достигнута	Не достигнута	[20]
Солидные опухоли (MD Anderson)	9	Пембро	35	82	65	Не достигнута	Не достигнута	[21]
РЖ (INFINITY)	Нет данных	Треме+Дурва	18	93	60	Не достигнута	Не достигнута	[22]
РЖ (NEONIPIGA)	14,9	Ниво + Ипи	32	53,1	65	Не достигнута	Не достигнута	[23]

Принятые сокращения: KPP – колоректальный рак; N – число больных; Ниво – Ниволумаб; Ипи – Ипилимумаб; Пембро – Пембролизумаб; Дурва – Дурвалумаб; Треме – Трелелимуаб; ОО клин – объективный ответ, подтвержденный клинически; ПР патоморф – полный регресс, подтвержденный патоморфологически; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; РЖ – рак желудка.

раком желудка с признаками MSI-H на фоне терапии ИКТ наблюдаются без операции с отсутствием признаков прогрессирования болезни и клинически значимой токсичности.

Адьювантная терапия ИКТ у больных MSI-H опухолями после радикального локального лечения на сегодняшний день находится на стадии клинических исследований.

Несмотря на то, что ИКТ доказали значимую эффективность как при метастатических, так и при локализованных формах злокачественных новообразований, до сих пор остается ряд нерешенных вопросов, а именно:

- оптимальная доза препарата;
- длительность применения (как в неoadьювантном режиме, так и при диссеминированном процессе в случае достижения эффекта);
- монотерапия или комбинация ИКТ (химио/таргетная терапия, анти-PD-1/анти-CTLA-4 и др.);
- дополнительные предиктивные факторы (TMB – мутационная нагрузка, PD-1/PD-L1 экспрессия);
- стандартизация оценки эффекта (полного регресса) на фоне неoadьювантной терапии;

- предиктивные маркеры токсичности;
- стоимость терапии;
- развитие резистентности;
- в какой подгруппе больных можно отказаться от хирургического метода лечения.

## Заключение

Таким образом, за последний год отмечена явная тенденция активного изучения ИКТ у больных с MSI-H-опухолями на ранних стадиях болезни. Результаты проведенных исследований и отдельных клинических случаев демонстрируют длительное время ответа на терапию и высокую частоту патоморфологических регрессов опухоли, что традиционно является суррогатным маркером продолжительности жизни. Полученные данные стимулируют дальнейший поиск предиктивных факторов, которые помогли бы определить отдельную группу больных с клинически полным ответом опухоли на лечение. В этой подгруппе вполне можно отказаться от объемных хирургических вмешательств и планировать только наблюдение.

## Список литературы

1. *Sharma P., et al.* Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions // *Cell.* – 2023. – Vol. 186. – P. 1652–1669.
2. *Combes A.J., Samad B. & Krummel M.F.* Defining and using immune archetypes to classify and treat cancer // *Nat Rev Cancer.* – 2023. – Vol. 23. – P. 491–505.
3. *Wilbur H.C., Le D.T. & Agarwal P.* Immunotherapy of MSI Cancer: Facts and Hopes // *Clin Cancer Res.* – 2023.
4. *Yang K., Halima A. & Chan T.A.* Antigen presentation in cancer – mechanisms and clinical implications for immunotherapy // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 20. – P. 604–623.
5. *Huang R.S.P., et al.* A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases // *Modern Pathology.* – 2021. – Vol. 34. – P. 252–263.
6. *Papadopoulou E., et al.* Microsatellite Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice // *JCO Precis Oncol.* – 2024. – Vol. 8. – e2300332.
7. *Le D.T., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* – 2017. – Vol. 357. – P. 409–413.
8. *André T., et al.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142 // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33. – P. 1052–1060.
9. *O’Neil B.H., et al.* Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – e0189848.
10. *Le D.T., et al.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164 // *Eur J Cancer.* – 2023. – Vol. 186. – P. 185–195.
11. *Maio M., et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33. – P. 929–938.
12. *Cervantes B., André T. & Cohen R.* Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: therapeutic advances and questions // *Ther Adv Med Oncol.* – 2024. – Vol. 16. – 17588359231170473.
13. *Okuma H.S., et al.* Phase II Trial of Nivolumab in Metastatic Rare Cancer with dMMR or MSI-H and Relation with Immune Phenotypic Analysis (the ROCK Trial) // *Clin Cancer Res.* – 2023. – Vol. 29. – P. 5079–5086.
14. *Diaz L.A., et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2022. – Vol. 23. – P. 659–670.
15. *André T.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42.

16. *Sbitara K., et al.* Nivolumab (NIVO)+ chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649 // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42.
17. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial // *Nat Med.* – 2024. – Vol. 1.
18. *Vaidya P. & Cohen E.E.W.* Facts and Hopes in Neoadjuvant Immunotherapy: Current Approvals and Emerging Evidence // *Clin Cancer Res.* – 2023.
19. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study // *J Clin Oncol.* – 2022.
20. *Sabin I.H., et al.* Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future // *JCO Oncol Pract.* – 2023. – Vol. 19. – P. 251–259.
21. *Ludford K., et al.* Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors // *J Clin Oncol.* – 2023. – JCO2201351.
22. *Pietrantonio F., et al.* INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) // *J Clin Oncol.* – 2023.
23. *André T., et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. – P. 255–265.
24. *Clements H.A., Underwood T.J. & Petty R.D.* Total neoadjuvant therapy in oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma // *Br J Cancer.* – 2024. – Vol. 130. – P. 9–18.
25. *Parente P., et al.* The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore // *Dig Dis.* – 2023. – Vol. 41. – P. 746–756.
26. *Verbeij F.S., et al.* Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial // *J Clin Onco.* – 2023. – JCO2301208.
27. *Wang Q.X., et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study // *Eur J Cancer.* – 2022. – Vol. 174. – P. 176–184.

## References

1. *Sharma P., et al.* Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. *Cell.* 2023; 186: 1652-1669.
2. *Combes A.J., Samad B. & Krummel M.F.* Defining and using immune archetypes to classify and treat cancer. *Nat Rev Cancer.* 2023; 23: 491-505.
3. *Wilbur H.C., Le D.T. & Agarwal P.* Immunotherapy of MSI Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2023.
4. *Yang K., Halima A. & Chan T.A.* Antigen presentation in cancer – mechanisms and clinical implications for immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20: 604-623.
5. *Huang R.S.P., et al.* A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases. *Modern Pathology.* 2021; 34: 252-263.
6. *Papadopoulou E., et al.* Microsatellite Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice. *JCO Precis Oncol.* 2024; 8: e2300332.
7. *Le D.T., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357: 409-413.
8. *André T., et al.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022; 33: 1052-1060.
9. *O'Neil B.H., et al.* Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One.* 2017; 12: e0189848.
10. *Le D.T., et al.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer.* 2023; 186: 185-195.
11. *Maio M., et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022; 33: 929-938.
12. *Cervantes B., André T. & Cohen R.* Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: therapeutic advances and questions. *Ther Adv Med Oncol.* 2024; 16: 17588359231170473.
13. *Okuma H.S., et al.* Phase II Trial of Nivolumab in Metastatic Rare Cancer with dMMR or MSI-H and Relation with Immune Phenotypic Analysis (the ROCK Trial). *Clin Cancer Res.* 2023; 29: 5079-5086.
14. *Diaz L.A., et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 659-670.
15. *André T.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol.* 2024; 42.

16. *Sbitara K., et al.* Nivolumab (NIVO)+ chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *J Clin Oncol.* 2024; 42.
17. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial. *Nat Med.* 2024; 1.
18. *Vaidya P. & Cohen E.E.W.* Facts and Hopes in Neoadjuvant Immunotherapy: Current Approvals and Emerging Evidence. *Clin Cancer Res.* 2023.
19. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. *J Clin Oncol.* 2022.
20. *Sabin L.H., et al.* Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future. *JCO Oncol Pract.* 2023; 19: 251-259.
21. *Ludford K., et al.* Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2023; JCO2201351.
22. *Pietrantonio F., et al.* INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). *J Clin Oncol.* 2023.
23. *André T., et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41: 255-265.
24. *Clements H.A., Underwood T.J. & Petty R.D.* Total neoadjuvant therapy in oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2024; 130: 9-18.
25. *Parente P., et al.* The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore. *Dig Dis.* 2023; 41: 746-756.
26. *Verbeij F.S., et al.* Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Onco.* 2023; JCO2301208.
27. *Wang Q.X., et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study. *Eur J Cancer.* 2022; 174: 176-184.