

Piotr J. Wysocki

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego

Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wysocki PJ. Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0044.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński

— *Collegium Medicum*, Kraków

e-mail: piotr.wysocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

W ciągu ostatniej dekady dokonał się istotny postęp zarówno w zakresie bezpieczeństwa, jak i efektywności leczenia chorych na raka jelita grubego. Ten pierwszy aspekt dotyczy leczenia uzupełniającego chorych w III stopniu zaawansowania, natomiast drugi — leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z określonymi zaburzeniami molekularnymi. Dzięki zaktualizowanym wynikom badania IDEA nie ma już wątpliwości, że dla chorych z histopatologicznym stopniem zaawansowania pT1–3 i N1 istnieje możliwość skrócenia czasu leczenia uzupełniającego schematem CAPOX o połowę. Takie postępowanie pozwala nie tylko utrzymać dotychczasową efektywność 6-miesięcznego leczenia uzupełniającego opartego na oksaliplatynie, ale równocześnie drastycznie ograniczyć ryzyko występowania przewlekłej neuropatii. Z kolei w leczeniu paliatywnym postęp uwarunkowany był wprowadzeniem nowych terapii celowanych dedykowanych chorym z krytycznie niekorzystnymi zaburzeniami molekularnymi. Przykładami takich sukcesów jest zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem u chorych z mutacją *BRAF V600E* czy immunoterapii u chorych z guzami wykazującymi niestabilność mikrosatelitarną.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty, cetuksymab, enkorafenib, pembrolizumab, immunoterapia, niestabilność mikrosatelitarna, mutacja *BRAF*, leczenie uzupełniające

ABSTRACT

Over the last decade in the treatment of colorectal cancer (CRC) patients, a significant improvement of systemic treatment approaches has been observed in terms of safety and efficacy. Regarding safety, a huge, international IDEA trial proved that for CRC patients with pT1–3 and N1 features, a short, 3-month adjuvant treatment with CAPOX does not negatively impact long-term prognosis compared to standard, 6-month, oxaliplatin-based regimens. Additionally, the shortened adjuvant treatment significantly diminishes chronic neuropathy risk, representing a detrimental symptom in CRC survivors. On the other hand, in a palliative setting, a significant improvement in mCRC patients' prognosis has been achieved with the advent of novel therapies targeting critical molecular disorders. The encorafenib and cetuximab combination in *BRAF V600E* mutated mCRC and checkpoint inhibitors in MSI-H mCRC patients are the most impressive examples of this continuous progress.

Key words: colorectal cancer, metastases, cetuximab, encorafenib, pembrolizumab, immunotherapy, microsatellite instability, *BRAF* mutation, adjuvant treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 238–244

Wprowadzenie

Rak jelita grubego (RJG) jest rozpoznawany co roku u około 1,4 mln pacjentów na całym świecie, w tym u ponad 18 tys. w Polsce [1, 2]. Z uwagi na niezadowalające

wskazniki przeżyć 5-letnich (< 60% w Europie, < 50% w Polsce) konieczny jest intensywny rozwój nowych, bardziej efektywnych strategii diagnostyczno-terapeutycznych stosowanych zarówno na etapie choroby wczesnej, jak i uogólnionej. Postęp w zakresie poprawy rokowania

chorych na RJG musi dotyczyć zarówno aspektów diagnostyki, leczenia chirurgicznego i okołoperacyjnego w przypadku wczesnego procesu nowotworowego, jak i terapii systemowych oraz wspomagających u chorych z chorobą uogólnioną. Nowe strategie leczenia systemowego, oparte na nowych chemioterapeutykach i lekach ukierunkowanych molekularnie, w istotny sposób poprawiły rokowanie chorych na zaawansowanego RJG w ciągu ostatnich 20 lat. Dzięki temu średni czas przeżycia chorych z uogólnionym procesem nowotworowym wydłużył się prawie 4-krotnie — z niecałych 10 miesięcy do ponad 30 miesięcy [3]. Pomimo istotnego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia RJG z przyczyn epidemiologicznych z roku na rok wzrasta liczba chorych zarówno tych, u których leczenie o założeniu radykalnym okazało się nieskuteczne, jak i tych, u których leczenie systemowe o założeniu paliatywnym wyczerpało swoją aktywność lub w ogóle okazało się nieaktywne. Z tego powodu poprawa rokowania chorych na RJG musi obejmować zarówno poprawę efektywności i bezpieczeństwa leczenia o założeniu paliatywnym, jak i radykalnym. W niniejszym artykule podsumowano najbardziej istotne zmiany, jakie dokonały się w ostatnim czasie w zakresie leczenia systemowego chorych na raka jelita grubego.

Leczenie uzupełniające

Uzupełniająca chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu (5-Fu) pozwoliła na znamienne poprawę rokowania chorych na RJG w III stopniu zaawansowania. Metaanaliza siedmiu badań klinicznych nad uzupełniającą chemioterapią z 5-Fu wykazała znamiennej redukcję ryzyka zgonu o 13–15 punktów procentowych [4]. Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) wynosiły w grupie chorych z zajęciami 1–4 węzłami chłonnymi 58% i 71%, a w przypadku zajęcia ≥ 5 węzłów 29% i 44%, odpowiednio dla placebo i 5-Fu. Kolejnym krokiem na drodze do optymalizacji leczenia uzupełniającego było wskazanie najbardziej bezpiecznej formy stosowania 5-Fu, którą okazały się dwudniowe wlewy tego leku. Analogicznie, w przypadku kapecytabiny wykazano, że jest ona podobnie skuteczna jak 5-Fu, lecz mniej toksyczna w porównaniu z podawaniem 5-Fu w iniekcjach [5]. Kolejny postęp w zakresie poprawy efektywności leczenia uzupełniającego związany był z wprowadzeniem schematów dwulekowych opartych na skojarzeniu 5-Fu i oksaliplatyny [6, 7]. W badaniu MOSAIC zastosowanie schematu FOLFOX w porównaniu z 5-Fu + Lv (leukoworyna) znamienne zwiększyło odsetki 5-letnich przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease-free survival*) z 59% do 66% oraz 6-letnich OS z 69% do 73% w grupie chorych na RJG w III stopniu zaawansowania [6]. Podobnie jak w przypadku samego 5-Fu, schemat dwulekowy nie dawał żadnych korzyści w przypadku II

stopnia zaawansowania. Poprawa rokowania związana z zastosowaniem oksaliplatyny okupiona była jednak znaczną neurotoksycznością, która po 18 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego utrzymywała się u 24% chorych i w istotny sposób wpływała na jakość ich życia. Podobnie jak w przypadku FOLFOX, schemat CAPOX również okazał się bardziej aktywny niż monoterapia 5-Fu, zwiększając znamienne odsetki 7-letniego DFS z 56% do 63% i 7-letniego OS z 67% do 73%, przy analogicznie zwiększonej toksyczności neurologicznej [7]. Postęp w zakresie leczenia uzupełniającego RJG, który nastąpił w ostatnim czasie, nie jest wcale związany z dalszą poprawą rokowania chorych, ale ze zwiększeniem bezpieczeństwa chemioterapii pooperacyjnej.

Badanie IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy*) miało na celu ocenę możliwości skrócenia czasu stosowania leczenia uzupełniającego o połowę (z 6 do 3 mies.). Analizie poddano dane z sześciu, przeprowadzanych równolegle, prospektywnych badań klinicznych (IDEA, SCOT, CALGB/SWOG80702, ACHIEVE, TOSCA, HORG) obejmujących łącznie 13 tys. chorych na RJG w III stopniu zaawansowania. Chorzy poddawani byli chemioterapii uzupełniającej schematami CAPOX lub FOLFOX stosowanymi przez 3 lub 6 miesięcy [8]. Badanie miało zweryfikować, czy 3-miesięczna terapia uzupełniająca jest porównywalnie skuteczna (*non-inferior*) jak terapia trwająca 6 miesięcy. Po okresie obserwacji wynoszącym 42 miesiące nie udało się potwierdzić, że terapia 3-miesięczna nie jest gorsza niż 6-miesięczne leczenie uzupełniające. Odsetki 3-letnich DFS, stanowiące pierwszorzędowny punkt końcowy badania, wynosiły 74,6% w grupie z terapią 3-miesięczną i 75,5% z leczeniem 6-miesięcznym. U chorych otrzymujących krótsze leczenie uzupełniające działania niepożądane były znamienne rzadsze i mniej nasilone w porównaniu ze standardową chemioterapią uzupełniającą. Neuropatia w stopniu nasilenia $\geq G2$ występowała u 16,6% (FOLFOX) i 14,2% chorych (CAPOX) poddawanych terapii 3-miesięcznej i odpowiednio u 47,7% i 44,9% chorych poddawanych terapii 6-miesięcznej. Choć w ogólnej populacji badania nie udało się udowodnić porównywalności obu strategii leczenia uzupełniającego, wcześniej zaplanowane analizy podgrup wskazały na kilka ważnych zależności. Wykazano znamienne przewagę 6-miesięcznego stosowania schematu FOLFOX6 nad 3-miesięcznym [HR = 1,16; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,06–1,26; p = 0,001] z różnicą w odsetkach 3-letnich DFS wynoszącą 2,4 pkt procentowego (73,6% wobec 76%). Z kolei w przypadku chemioterapii schematem CAPOX nie wykazano znamienych różnic pomiędzy krótszym i dłuższym czasem trwania terapii — współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,95 (95% CI 0,85–1,06). Odsetki 3-letnich DFS wynosiły w przypadku CAPOX 75,9% (3 mies. leczenia) oraz 74,8% (6 mies.). U chorych,

u których zaawansowanie nie przekraczało pT3 i pN1, 3-miesięczna terapia CAPOX była porównywalnie skuteczna co 6-miesięczna [odsetki 3-letnich DFS — 85,0% (3 mies.) wobec 83,1% (6 mies.), HR = 0,85; 95% CI 0,71–1,01]. Z kolei w grupie chorych z zaawansowaniem > pT3 lub > pN1 3-miesięczna terapia CAPOX była znamienne gorsza od 6-miesięcznej [8].

Aktualizację wyników badania IDEA, po medianie obserwacji wynoszącej 72 miesiące, zaprezentowano podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) 2020 [9]. W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu odsetki 5-letnich OS wynosiły 82,8% (terapia 6 mies.) wobec 81,4% (terapia 3 mies.) i znajdowały się na granicy istotności dla *non-inferiority*. Z kolei w ogólnej populacji chorych w odniesieniu do 5-letnich odsetek DFS nadal utrzymywała się przewaga standardowej chemioterapii nad 3-miesięczną. Aktualizacja wyników badania IDEA jednoznacznie potwierdziła natomiast możliwość stosowania 3-miesięcznej chemioterapii schematem CAPOX u chorych o zaawansowaniu pT1–T3 i pN1. W tej populacji chorych odsetki 5-letnich DFS wynosiły 90,4% (3 mies.) wobec 88,1% (6 mies.) przy ilorazie ryzyka dla DFS wynoszącym 0,85 (95% CI 0,69–1,04). Podsumowanie różnic w toksyczności schematów 3- i 6-miesięcznych wykazało, że krótsza chemioterapia wiązała się z kilkukrotną redukcją różnych działań niepożądanych (2–6-krotną), a w przypadku neurotoksyczności zaobserwowano 3-krotną redukcję ryzyka wystąpienia tego powikłania w stopniu nasilenia \geq G2. Tym samym, na podstawie wyników badania IDEA, opcja 3-miesięcznej chemioterapii uzupełniającej oparta na schemacie CAPOX powinna stać się elementem rutynowej praktyki klinicznej u chorych na raka jelita grubego w stopniu zaawansowania T1–3 i N1 [9].

Leczenie paliatywne

Przez ostatnie dwie dekady postęp w zakresie leczenia zaawansowanego RJG był związany zarówno z wprowadzeniem nowych leków cytotoksycznych — irynotekan, oksaliplatyna, triflurydyna z tipiracylem, jak i leków ukierunkowanych molekularnie — przeciwciała anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab), zmiatacze anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept) oraz inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR (regorafenib). Pomimo wyraźnego wydłużenia czasu życia w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RJG, który uzyskano dzięki nowym lekom i strategiom leczenia sekwencyjnego, chorzy z mutacjami kinaz KRAS, NRAS i BRAF, regulujących kluczowy, wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) odnosili zdecydowanie najmniejszą korzyść z tego postępu.

Wiązało się to przede wszystkim z neutralizacją aktywności przeciwnowotworowej przeciwciał anty-EGFR stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

Aktywność szlaku MAPK indukuje procesy proliferacji, różnicowania, migracji, przeżycia i angiogenezy. Nieprawidłowa aktywacja szlaku MAPK jest zjawiskiem obserwowanym w wielu nowotworach, np. czerniaku, rakach płuca, jelita grubego czy trzustki, i najczęściej wynika z nieprawidłowej funkcji kinaz sygnałowych RAS i BRAF zawierających mutacje aktywujące [10]. Mutacje RAS występują w 9–30% wszystkich nowotworów, w tym KRAS (86%), NRAS (11%) oraz HRAS (3%) [11]. W RJG częstość występowania mutacji jest uzależniona od lokalizacji procesu nowotworowego. Mutacje NRAS występują z podobną częstością w całym jelicie (ok. 6,5%), a mutacje KRAS częściej w prawej części okrężnicy (46%) niż w lewej (35,8%) [12]. Z kolei mutacje aktywujące BRAF występują 4-krotnie częściej w prawej niż lewej części jelita grubego (16,3% vs. 4,3%) [12].

Leczenie ukierunkowane na kinazę BRAF

Proces transformacji nowotworowej RJG z mutacją aktywującą BRAF V600 nie jest zależny od typowego zjawiska obserwowanego powszechnie w tym nowotworze, jakim jest dezaktywacja genu APC. Mutacja aktywująca BRAF występująca u około 8% chorych na RJG jest krytyczną mutacją inicjującą proces transformacji nowotworowej w polipach ząbkowanych, w których zamiast niestabilności chromosomalnej dochodzi do rozległej metylacji DNA w obrębie wysp CpG [13]. Metylacja może prowadzić do wygaszenia funkcji promotora genów odpowiedzialnych za naprawę DNA, np. MLH1, co w konsekwencji powoduje niestabilność mikrosatelitarną. W związku z powyższym w 60% raków jelita z mutacją BRAF obserwuje się niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability high*). Mutacje aktywujące BRAF częściej występują u chorych płci żeńskiej i w starszym wieku [14], a ich obecność wiąże się z niższym zróżnicowaniem, histologią śluzową oraz większym miejscowym zaawansowaniem guza [15]. Mutacja aktywująca BRAF jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na uogólnionego RJG. W badaniu FOCUS oceniającym różne strategie systemowego leczenia sekwencyjnego RJG ryzyko zgonu było o 82% wyższe (HR = 1,82; 95% CI 1,36–2,43) w przypadku obecności mutacji BRAF [16]. W metaanalizie obejmującej to badanie oraz badania CAIRO, CAIRO2, COIN wykazano nie tylko wyższe o 91% względne ryzyko zgonu (HR = 1,91; 95% CI 1,66–2,15), ale również znamienne wyższe względne ryzyko progresji lub zgonu (HR = 1,34; 95% CI 1,17–1,54) [17].

Pierwsze próby blokowania funkcji zmutowanej kinazy BRAF prowadzono, opierając się na inhibitorze BRAF — wemurafenibie. W badaniu obejmującym 21 wcześniej leczonych chorych na RJG z mutacją *BRAF V600E* wykazano korzyść kliniczną (w tym jedną odpowiedź częściową) u 8 chorych, przy medianach czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i OS wynoszących odpowiednio 2,1 i 7,7 miesiąca [18]. Generalnie, uzyskane wyniki były zdecydowanie mniej spektakularne w porównaniu z równolegle prowadzonymi badaniami u chorych na zaawansowanego czerniaka, jednak wskazywały na pewną aktywność strategii blokowania zmutowanej kinazy BRAF u chorych na RJG. Badania translacyjne identyfikujące mechanizmy oporności na leczenie inhibitorem BRAF u chorych na RJG z mutacją *BRAF V600E* wykazały, że blokada szlaku MAPK uruchamia pętlę sprzężenia zwrotnego aktywującą błonowy receptor EGFR i równoległy szlak sygnalizacyjny PI3K/AKT/mTOR krzyżowo aktywujący szlak MAPK poniżej kinazy BRAF [19]. Konsekwencją tych odkryć były próby kojarzenia wemurafenibu i cetuksymabu. W grupie 27 chorych na RJG z mutacją *BRAF V600*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (mediana 2 linie — zakres 1–6) u połowy pacjentów obserwowano redukcję rozmiarów zmian nowotworowych spełniających u 1 chorego kryteria częściowej odpowiedzi. Mediany PFS i OS wynosiły odpowiednio 3,7 i 7,1 miesiąca [20]. Z kolei skojarzenie panitumumabu z wemurafenibem w populacji 15 chorych na RJG *BRAF V600E* pozwoliło na uzyskanie kontroli choroby (co najmniej stabilizacja) u 10 pacjentów [21]. Skojarzenie panitumumabu z dabrafenibem (inhibitor BRAF) i trametynibem (inhibitor MEK) oceniano w populacji 24 chorych na RJG z mutacją *BRAF V600E*, u których ta terapia trójlekowa pozwoliła na uzyskanie 21-procentowego odsetka obiektywnych odpowiedzi, przy medianach PFS i OS wynoszących odpowiednio 4,1 i 9,1 miesiąca [22]. W przypadku kolejnego inhibitora BRAF — enkorafenibu skojarzenie go z cetuksymabem wiązało się z 23-procentowym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i 54-procentową stabilizacją choroby, przy medianie PFS wynoszącej 3,7 miesiąca [23]. Kolejnym krokiem w rozwoju terapii ukierunkowanych w leczeniu chorych z mutacją aktywującą *BRAF* były próby kojarzenia leków celowanych z chemioterapią. W 2012 roku pojawiły się dane przedkliniczne wskazujące na wysoką skuteczność skojarzenia wemurafenibu, cetuksymabu i irynotekanu [24]. W badaniu I fazy wykazano, że skojarzenie tych trzech leków u chorych na przerzutowego RJG z mutacją *BRAF V600E* indukowało 35% obiektywnych odpowiedzi z medianą PFS wynoszącą 7,7 miesiąca. Ten sam schemat w badaniu II fazy obejmującym 106 chorych został porównany ze skojarzeniem irynotekanu z cetuksymabem. Dodatek wemurafenibu umożliwił znamiennej redukcję względnego ryzyka

progresji o ponad połowę (HR = 0,42; $p < 0,001$), przy 4-krotnym wzroście obiektywnych odpowiedzi (z 4% do 16%) oraz 3-krotnej poprawie odsetka kontroli choroby (z 22% do 67%) [25].

Przełomowe badanie III fazy (BEACON CRC) u chorych na zaawansowanego RJG z mutacją *BRAF V600* porównywało dwa schematy eksperymentalne: 3-lekowy [enkorafenib (inhibitor BRAF), binimetynib (inhibitor MEK), cetuksymab] oraz 2-lekowy (enkorafenib, cetuksymab) ze standardową chemioterapią (irynotekan + cetuksymab lub FOLFIRI + cetuksymab) [26]. Do badania włączono 665 chorych na przerzutowego RJG z mutacją *BRAF V600E*, którzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do trzech ramion otrzymujących jedną z wymienionych strategii leczenia systemowego. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były: czas przeżycia całkowitego oraz odsetki obiektywnych odpowiedzi w ramieniu otrzymującym terapię 3-lekową w porównaniu ze standardową chemioterapią. Mediana OS w ramieniu otrzymującym terapię 3-lekową wyniosła 9 miesięcy w porównaniu z 5,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym, co przełożyło się na znamiennej, prawie 50-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu (HR = 0,52; 95% CI 0,39–0,70). Dodatkowo, w ramieniu z terapią 3-lekową odsetki obiektywnych odpowiedzi były 6-krotnie wyższe niż w ramieniu kontrolnym (26% vs. 4%), odsetek chorych z korzyścią kliniczną był również wyższy (69% i 31%), a progresję w pierwszej ocenie stwierdzano u 10% chorych otrzymujących terapię 3-lekową i u 34% otrzymujących chemioterapię. W przypadku 2-lekowej terapii eksperymentalnej mediana OS wyniosła 8,4 miesiąca, co przełożyło się na znamiennej redukcję ryzyka zgonu w stosunku do ramienia kontrolnego o 40% (HR = 0,60; 95% CI 0,45–0,79). Odsetki obiektywnych odpowiedzi w ramieniu z eksperymentalną terapią 2-lekową wynosiły 20%, korzyść kliniczna obserwowano u 74%, a progresję w pierwszej ocenie tylko u 7% chorych. W podsumowaniu działań niepożądanych w badaniu BEACON CRC wykazano, że najlepiej tolerowanym schematem było skojarzenie enkorafenibu z cetuksymabem, w przypadku którego, w porównaniu ze schematem 3-lekowym oraz chemioterapią, obserwowano mniej działań niepożądanych w stopniu nasilenia \geq G3 (odpowiednio 50% vs. 58% i 61%), biegunek (33% vs. 58% i 48%), w tym o nasileniu \geq G3 (2% vs. 10% i 10%) czy wysypki (29% vs. 49% i 39%). Analiza jakości życia weryfikowanej na podstawie m.in. formularzy EORTC QLQ C30, FACT-C wykazała korzystny wpływ na jakość życia chorych i wydłużenie czasu do jej pogorszenia u chorych otrzymujących schematy eksperymentalne w porównaniu z chemioterapią [27]. W czerwcu br. Europejska Agencja Medyczna (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia chorych na uogólnionego RJG z mutacją *BRAF V600E* po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

Niestabilność mikrosatelitarna

Niestabilność mikrosatelitarna to zaburzenie molekularne typowe dla zespołu Lynch, które zostało opisane po raz pierwszy w dziedzicznych, niepolipowatych rakach jelita grubego (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*) stanowiących 0,2–6% przypadków tego nowotworu. Zaburzenie to jest związane z upośledzeniem funkcji genów *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* i *PMS2* należących do grupy genów naprawczych DNA, kodujących białka MMR (*mismatch repair*), odpowiedzialne za naprawę nieprawidłowo sparowanych zasad. W przypadku uszkodzeń tych genów dochodzi do zaburzenia naprawy DNA, czego wynikiem jest niestabilność mikrosatelitarna. Zaburzenia mechanizmów MMR (dMMR, *deficient MMR*) uniemożliwiają korektę spontanicznych błędów pojawiających się podczas replikacji DNA (np. podmianna zasady, insercja lub delecja krótkich fragmentów nici DNA). Około 15% sporadycznych RJG wykazuje niestabilność mikrosatelitarną, w tym 3% dotyczy nowotworów rozwijających się u nosicieli mutacji dziedzicznych genów naprawy DNA (zespół Lyncha), a pozostałe 12% związanych jest z metylacją promotora genu *MLH1* [28]. Metylacja regionu promotora *MLH1*, jak już wcześniej wspomniano, jest silnie związana z mutacją genu *BRAF V600* [29]. Raki jelita grubego MSI-H posiadają pewne typowe cechy — lokalizacja prawostronna, niski stopień zróżnicowania, wydzielanie pozakomórkowe śluzu czy bogate nacieki limfocytarne [28, 30]. Na etapie choroby przerzutowej raki jelita grubego MSI-H charakteryzują się częstszym występowaniem u starszych pacjentów, szczególnie kobiet, oraz synchronicznymi przerzutami częściej występującymi w obrębie otrzewnej lub węzłów chłonnych niż wątroby [31]. Upośledzenie mechanizmów MMR prowadzi do kumulacji mutacji w komórce i powstania tzw. profilu hipermutatorowego. W komórkach nowotworowych z zaburzeniem MMR nieprawidłowe białka powstające na matrycy uszkodzonych genów mogą być rozpoznane przez układ odpornościowy jako obce (antygeny), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu immunogenności komórki. Ponieważ warunkiem progresji choroby nowotworowej charakteryzującej się wysoką immunogennością jest upośledzenie immunologicznych mechanizmów swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, w guzach z niestabilnością mikrosatelitarną często stwierdza się ekspresję molekuł supresorowych, takich jak PD-L1, PD-L2 [32]. W związku z powyższym to właśnie w przypadku nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną zaczęto intensywnie oceniać skuteczność immunoterapii.

Jednym z pierwszych badań nad inhibitorami punktów kontrolnych w leczeniu chorych na RJG MSI-H było badanie II fazy MK-3475 z pembrolizumabem. Do tego badania włączono 41 chorych na chemooporne nowotwory lite, w tym 32 chorych na RJG [11 MSI-H

oraz 21 bez niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-L, *MSI low*)], z których ponad 70% otrzymało więcej niż 3 linie wcześniejszego leczenia systemowego [33]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi i kontrola choroby wynosiły odpowiednio 40% i 90% u chorych na raka jelita MSI-H wobec 0% i 11% w MSI-L. Zastosowanie pembrolizumabu u chorych na RJG MSI-H wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji i zgonu o 90% (HR = 0,10; p < 0,001) i samego zgonu o 80% (HR = 0,20; p < 0,05) przy medianach PFS i OS u chorych na RJG MSI-L wynoszących odpowiednio 2,2 i 5,0 miesiąca. Ostatnie publikacje danych dotyczących badania MK-3475 po 12 miesiącach obserwacji wskazują na nieosiągnięcie jeszcze median PFS i OS u chorych MSI-H [34].

Do badania III fazy Keynote-177 włączono 307, wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego raka jelita grubego MSI-H/dMMR. Chorych losowo przydzielano w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego otrzymującego monoterapię pembrolizumabem (200 mg co 3 mies. do maks. 35 kursów) lub kontrolnego otrzymującego chemioterapię (mFOLFOX6 lub FOLFIRI stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z lekiem biologicznym — bewacyzumab lub cetuksymab). Po medianie obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu wiązało się ze znamieną redukcją względnego ryzyka progresji o 40% (HR dla PFS = 0,60; 95% CI 0,45–0,80) przy ponad 2-krotnej różnicy w medianach PFS (16,5 vs. 8,2 mies.) i odsetkach 2-letnich przeżyć wolnych od progresji (48% i 19%) odpowiednio w ramieniu eksperymentalnym i kontrolnym [35]. W ramieniu z pembrolizumabem stwierdzono wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi 43,8% vs. 33,1%, w tym całkowitych 11,1% vs. 3,9%. Równolegle jednak większy odsetek chorych nie reagował na zastosowane leczenie w ramieniu z pembrolizumabem (progresja choroby przy pierwszej ocenie 29,4% dla immunoterapii wobec 12,3% dla chemioterapii). W analizach podgrup dla PFS wykazano, że tylko chorzy z mutacją genów *KRAS* lub *NRAS* wydawali się nie odnosić korzyści z immunoterapii. Działania niepożądane w stopniu nasilenia G3–5 według CTC były prawie 3-krotnie częstsze w ramieniu z pembrolizumabem (66%) niż z chemioterapią (22%).

Kolejnymi inhibitorami punktów kontrolnych ocenianym w grupie chorych na RJG MSI-H były niwolumab i ipilimumab. W badaniu II fazy CheckMate142 w populacji chorych na przerzutowego RJG MSI-H/dMMR skojarzono niwolumab z ipilimumabem stosowanym w niskich dawkach. W populacji 45 chorych niwolumab stosowano co 2 tygodnie, a ipilimumab co 6 tygodni. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 69%, w tym odpowiedzi całkowite — 13%, a odsetek kontroli choroby wynosił 84% [36]. Nie osiągnięto median czasu trwania odpowiedzi, PFS ani OS, a odsetki

24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji i całkowitych wynosiły odpowiednio 74% i 79%. Progresję choroby w pierwszej ocenie obserwowano u 13% chorych. Skojarzona, dwulekowa immunoterapia wiązała się z występowaniem działań niepożądanych w stopniu nasilenia CTC G3–4 u 22% chorych, a przerwanie leczenia z tego powodu było konieczne u 7% chorych.

Leczenie ukierunkowane na kinazę KRAS

Gen *KRAS* jest najczęściej zmutowanym onkogenem w ludzkich nowotworach. Koduje on GTPazę KRAS będącą elementem transdukcji sygnału w obrębie kaskady MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) posiadającą równocześnie potencjał aktywacji szlaku PI3K-AKT-mTOR. Z tego powodu mutacje *KRAS* mają kluczowy wpływ na indukcję agresywnego fenotypu komórek nowotworowych, indukując ich proliferację, stymulując przeżycie, produkcję kluczowych białek oraz oporność na sygnały proapoptotyczne. Mutacja *KRAS*, podobnie jak *NRAS* czy *BRAF*, jest negatywnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi na przeciwciała anti-EGFR, ponieważ niezależnie ona wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe od funkcji receptora błonowego EGFR. Przez bardzo długi czas wydawało się, że *KRAS* jest białkiem, w przypadku którego w ogóle nie będzie możliwości zastosowania celowanej blokady farmakologicznej. Mutacja *KRAS* p.G12C (zamiana glicyny na cysteinę w pozycji 12) występuje w około 13% raków niedrobnokomórkowych płuca oraz 1–3% RJG oraz innych nowotworach litych. W badaniu I fazy sotorasib — nieodwracalny, drobnocząsteczkowy inhibitor KRAS^{G12C} — był oceniany w populacji 130 chorych na zaawansowane nowotwory lite z mutacją *KRAS* p.G12C (42 chorych na RJG), z których większość otrzymała ≥ 3 linie wcześniejszego leczenia systemowego [37]. W populacji pacjentów z RJG z mutacją *KRAS* p.G12C sotorasib umożliwił uzyskanie kontroli choroby u 74% chorych (w tym częściowe odpowiedzi u 7%), a progresję choroby stwierdzono u 24%. Poważne działania niepożądane sotorasibu obserwowano w ogólnej populacji u 45% chorych, w tym prowadzące do przerwania leczenia u 7%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi $\geq G3$ były biegunka, osłabienie, nudności i wymioty, ból brzucha oraz duszności i kaszel. Sotorasib jest pierwszym inhibitorem *KRAS*, który wykazuje aktywność w populacji chorych na nowotwory lite z mutacją *KRAS* p.G12C, jednak jego aktywność w przypadku RJG wydaje się wyraźnie mniejsza niż w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Podsumowanie

Postęp, który nastąpił w ostatnich latach w zakresie leczenia chorych na RJG, dotyczy nie tylko poprawy możliwości efektywnego leczenia paliatywnego, ale

również skutecznego i bezpiecznego leczenia farmakologicznego o założeniu radykalnym. Wyniki badania IDEA wskazują na możliwości deeskalacji leczenia uzupełniającego i minimalizowania ryzyka wystąpienia przewlekłych działań niepożądanych w grupie chorych o relatywnie niskim zaawansowaniu, którzy wymagają chemioterapii dwulekowej. Wydaje się, że schemat CAPOX powinien być schematem pierwszego wyboru u wszystkich chorych na RJG w stopniu zaawansowania III. U chorych z cechą T1–3 i N1 pozwala on na zastosowanie tylko 3-miesięcznej terapii uzupełniającej, a u wszystkich chorych, niezależnie od wyjściowego zaawansowania, umożliwia zmniejszenie częstości wizyt i rezygnację z konieczności hospitalizacji, co szczególnie w obecnej sytuacji epidemicznej ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów.

W przypadku leczenia paliatywnego obserwujemy pojawianie się nowych terapii celowanych dedykowanych coraz bardziej wysublimowanym populacjom pacjentów. W odróżnieniu od rutynowo dostępnych terapii celowanych, w przypadku których leczenie antyangiogenne (bewacyzumab, aflibercept, regorafenib czy ramucyrumab) przeznaczone jest dla wszystkich chorych na zaawansowanego RJG przy braku przeciwwskazań, a wskazania do zastosowania przeciwciał anti-EGFR dotyczą prawie połowy chorych, zastosowanie nowych terapii będzie zdecydowanie bardziej ograniczone. Inhibitory punktów kontrolnych potencjalnie przeznaczone są dla około 6% chorych na RJG z MSI-H, inhibitory BRAF dla 8% chorych z mutacją *BRAF* V600E, a inhibitor *KRAS* — sotorasib dla 1–3% chorych z mutacją *KRAS* p.G12C. Nie ulega jednak wątpliwości, że coraz lepsza personalizacja i optymalizacja leczenia systemowego to właściwy kierunek do poprawy możliwości aktywnego i bezpiecznego leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Niestety w naszym kraju największym problemem w poprawie rokowania chorych na zaawansowanego RJG są nadal ograniczenia refundacyjne w dostępie do nowych, aktywnych terapii, takich jak inhibitory BRAF czy przeciwciała anti-PD1. W tym kontekście należy jednak pamiętać o możliwościach, jakie daje procedura indywidualnego finansowania terapii w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Te ograniczenia nie stanowią jednak żadnego problemu w przypadku leczenia uzupełniającego, gdzie implantacja wyników badania IDEA w praktyce klinicznej jest możliwa bez żadnej zwłoki.

Konflikt interesów

Prelegent, honoraria doradcze od firm Roche, Merck, Amgen, Servier. Dotacje na podróż — Merck, Roche.

Piśmiennictwo

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359–E386, doi: [10.1002/ijc.29210](https://doi.org/10.1002/ijc.29210), indexed in Pubmed: [25220842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/).
- Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 2019.
- Jawed I, Wilkerson J, Prasad V, et al. Colorectal cancer survival gains and novel treatment regimens: a systematic review and analysis. *JAMA Oncol*. 2015; 1(6): 787–795, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1790](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1790), indexed in Pubmed: [26181239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181239/).
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009; 27(6): 872–877, doi: [10.1200/JCO.2008.19.5362](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5362), indexed in Pubmed: [19124803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124803/).
- Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(26): 2696–2704, doi: [10.1056/NEJMoa043116](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116), indexed in Pubmed: [15987918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987918/).
- André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(19): 3109–3116, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6771](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771), indexed in Pubmed: [19451431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451431/).
- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(11): 1465–1471, doi: [10.1200/JCO.2010.33.6297](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6297), indexed in Pubmed: [21383294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383294/).
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1177–1188, doi: [10.1056/NEJMoa1713709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709), indexed in Pubmed: [29590544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590544/).
- Sobrero A, Andre T, Meyerhardt J, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4004, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4004](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4004).
- Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and surgical approach. *J Urol*. 1986; 135(3): 460–464, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)45691-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45691-6), indexed in Pubmed: [3944886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3944886/).
- Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13(11): 828–851, doi: [10.1038/nrd4389](https://doi.org/10.1038/nrd4389), indexed in Pubmed: [25323927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323927/).
- Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020; 9(3): 1044–1057, doi: [10.1002/cam4.2747](https://doi.org/10.1002/cam4.2747), indexed in Pubmed: [31856410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856410/).
- Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, et al. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2648–2657, doi: [10.1093/annonc/mdx401](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx401), indexed in Pubmed: [29045527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045527/).
- Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(7), doi: [10.1093/jnci/dju106](https://doi.org/10.1093/jnci/dju106), indexed in Pubmed: [24925349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925349/).
- Clancy C, Burke JP, Kalady MF, et al. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013; 15(12): e711–e718, doi: [10.1111/codi.12427](https://doi.org/10.1111/codi.12427), indexed in Pubmed: [24112392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112392/).
- Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26(16): 2690–2698, doi: [10.1200/JCO.2007.15.5580](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5580), indexed in Pubmed: [18509181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509181/).
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(20): 5322–5330, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0332](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332), indexed in Pubmed: [25139339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139339/).
- Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34): 4032–4038, doi: [10.1200/JCO.2015.63.2497](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2497), indexed in Pubmed: [26460303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460303/).
- Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012; 483(7387): 100–103, doi: [10.1038/nature10868](https://doi.org/10.1038/nature10868), indexed in Pubmed: [22281684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281684/).
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015; 373(8): 726–736, doi: [10.1056/NEJMoa1502309](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309), indexed in Pubmed: [26287849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287849/).
- Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(6): 1313–1320, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2779](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2779), indexed in Pubmed: [25589621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589621/).
- Atreya C, Cutsem EV, Bendell J, et al. Updated efficacy of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2015; 33(15_suppl): 103–103, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.103](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.103).
- van Geel RM, Tabernero J, Elez E, et al. A phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without apolipib in metastatic mutant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2017; 7(6): 610–619, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0795](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0795), indexed in Pubmed: [28363909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363909/).
- Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Res*. 2012; 72(3): 779–789, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-11-2941](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2941), indexed in Pubmed: [22180495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180495/).
- Kopetz S, McDonough S, Morris V, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol*. 2017; 35(4_suppl): 520–520, doi: [10.1200/jco.2017.35.4_suppl.520](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.4_suppl.520).
- Kopetz S, Grothey A, Tabernero J, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1632–1643, doi: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075), indexed in Pubmed: [31566309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566309/).
- Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4001–4001, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4001](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4001).
- Hewish M, Lord CJ, Martin SA, et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7(4): 197–208, doi: [10.1038/nrclinonc.2010.18](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.18), indexed in Pubmed: [20177404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177404/).
- Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet*. 2012; 49(3): 151–157, doi: [10.1136/jmedgenet-2011-100714](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100714), indexed in Pubmed: [22368298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368298/).
- Smyrk TC, Watson P, Kaul K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001; 91(12): 2417–2422, indexed in Pubmed: [11413533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413533/).
- Cohen R, Buhard O, Cervera P, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary and sporadic metastatic colorectal cancers harbouring microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency. *Eur J Cancer*. 2017; 86: 266–274, doi: [10.1016/j.ejca.2017.09.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.022), indexed in Pubmed: [29055842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055842/).
- Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol*. 2016; 29(9): 1104–1112, doi: [10.1038/modpathol.2016.95](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.95), indexed in Pubmed: [27198569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198569/).
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2509–2520, doi: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596), indexed in Pubmed: [26028255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/).
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409–413, doi: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733), indexed in Pubmed: [28596308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/).
- Andre T, Shiu KK, Kim T, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(18_suppl): LBA4–LBA4, doi: [10.1200/jco.2020.38.18_suppl.lba4](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.18_suppl.lba4).
- Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4040–4040, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4040](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4040).
- Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, et al. KRAS Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1207–1217, doi: [10.1056/NEJMoa1917239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239), indexed in Pubmed: [32955176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955176/).