

Raija Ristamäki, Iiris Ukkola, Tapio Salminen ja Ari Ristimäki

Mikrosatelliitti-instabiili kolorektaalisyöpä

Noin 15 % kolorektaalisyövistä syntyy mikrosatelliitti-instabiliteettireitin (MSI) kautta. Viidenneksellä MSI:n taustalta löytyy perinnöllinen ituradan muutos yhdessä *MMR* (mismatch repair) -geenin alleelissa, mikä edustaa Lynchin oireyhtymää. MSI-kolorektaalisyövät ovat tyypillisesti varhaisvaiheen syöpiä. Ne ovat myös ennusteeltaan mikrosatelliittistabiileja (MSS) kolorektaalisyöpiä parempia, eikä liitännäissolunsalpaajahoitoista ole hyötyä asteen II MSI-syövässä. Asteen III syöpien liitännäishoidossa suositellaan käytettäväksi oksaliplatiinipohjaista yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa niin MSI- kuin MSS-kolorektaalisyövässäkin. Immuuniaktivaation vapauttajien (checkpoint inhibitors) tehosta paikallisesti edenneen MSI-kolorektaalisyövän esiliitännäis- eli neoadjuvanttihoitossa on saatu alustavia lupaavia tuloksia, mutta hoitosuositukseen ne eivät vielä ole edenneet. Sen sijaan etäpesäkkeisen MSI-kolorektaalisyövän ensilinjan hoitosuositus on immuuniaktivaation vapauttaja, PD-1:n (programmed cell death protein 1) vasta-aine pembrolitsumabi.

Kolorektaalisyöpä eli paksu- ja peräsuolisyöpä on maailman kolmanneksi yleisin syöpä ja toiseksi yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja (1). Suomessa kolorektaalisyöpä on miesten ja naisten toiseksi yleisin syöpämuoto, ja sen ilmaantuvuus lisääntyy (2). Kolorektaalisyöpä on lähes aina hyvänlaatuisesta limakalvokasvaimesta eli adenoomasta kehittyvä adenokarsinooma, ja noin 15 % näistä syntyy mikrosatelliitti-instabiliteetti-reitin (MSI) kautta. Noin 3 %:ssa kolorektaalisyövistä taustalla on MSI-kolorektaalisyövän perinnöllinen muoto, jota kutsutaan Lynchin oireyhtymäksi (LS) (3).

MSI-kolorektaalisyövät sijaitsevat useammin paksusuolen oikeassa puoliskossa ja edustavat useammin varhaisvaiheen tautia kuin mikrosatelliittistabiilit (MSS) kolorektaalisyövät (3,4). MSI:n on myös todettu ennakoivan parempaa ennustetta erityisesti levinneisyysluokkien II ja III taudeissa kuin MSS-kolorektaalisyövässä. Etäpesäkkeitä lähettänyt MSI-kolorektaalisyöpä on harvinainen (4 % metastasoituneista syövästä) mutta ennakoii huonompaa ennustetta levinneessä taudissa verrattuna MSS-

tapauksiin (3,4). MSI-status vaikuttaa hoidon valintaan, ennusteeseen ja seurantaan, ja se tulee tutkia kaikista uusista ja uusiutuneista kolorektaalisyöpätapauksista useiden kansallisten ja kansainvälisten hoitosuositusten ohjeistamana (5–8).

Mikrosatelliitti-instabiliteetti

Mikrosatelliitit ovat 1–6 saman emäsparin pituisia DNA-sekvenssin jopa satoja kertaa peräkkäin esiintyviä toistojaksoja, jotka ovat alttiita emäspariutumavirheille DNA:n kahdentumisen yhteydessä. DNA:n kopiovirheisiin erikoistuneen järjestelmän (*MMR*) ollessa puutteellinen virheelliset emäsparit sekä yhden tai muutaman emäksen lisäykset ja puutokset jäävät korjaamatta, mikä aiheuttaa mikrosatelliittien hypermutaatioitumisen ja mikrosatelliitti-instabiiliuden.

MSI-kolorektaalisyövistä suurin osa (80 %) on sporadisia eli periytymättömiä, jolloin ne johtuvat *MLH1*-geenin promoottorin eli säätelyalueen epigeneettisestä hiljentyämisestä hypermetylaation seurauksena. Noin viidennek-

sessä MSI-kolorektaalisyövistä taustalta löytyy perinnöllinen ituradan muutos yhdessä *MMR*-geenin (kliinisesti merkitykselliset *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ja *PMS2*) alleelissa, joka edustaa LS:ää. LS:ssä toinen alleeli inaktivoituu elämän myöhemmässä vaiheessa, mikä aiheuttaa yleisimmin MSI-kolorektaalisyövän, mutta oireyhtymä altistaa myös lukuisille muille MSI-kasvaimille, esimerkiksi kohdunrunkosyövälle (4,5,9–11).

LS-mutaation kantajien kolorektaalisyöpä diagnosoidaan tyypillisesti nuorempina (keskimäärin 40–60 vuoden iässä) kuin sporadisissa tapauksissa (keskimäärin 60–70 vuoden iässä), ja heillä voidaan myös todeta useita eri synkronisia ja metakronisia syöpäkasvaimia (10,12).

Autosomissa vallitsevasti periytyvä LS on tärkeää tunnistaa, jotta potilaan lähisukulaisille voidaan tarjota ituradan mutaatiotestausta sekä ohjata mutaationkantajat ensisijaisesti kolorektaalisyöpää ja gynekologisia syöpiä ehkäisevään seurantaan ja hoitotoimenpiteisiin (5). Kunkin *MMR*-geenin patogeneeniseen ituratamutaatioon liittyy ominainen syöpäriskiprofiili, joka tulee ottaa huomioon ehkäisevässä toiminnassa.

Kolorektaalisyövän riski on suurin *MLH1*- ja *MSH2*-mutaatioiden kantajilla (elinaikainen riski noin 40–50 %) verrattuna *MSH6*-mutaatioiden kantajien noin 20 % ja *PMS2*-mutaatioiden ei-merkittävästi tai korkeintaan noin 10 % suurentuneeseen elinaikaiseen riskiin sairastua kolorektaalisyöpään (13). Tieto LS:stä voi myös vaikuttaa kolorektaalisyövän kirurgisen toimenpiteen laajuuteen ja menetelmän valintaan (5,13). Myös tieto sporadisesta MSI-kolorektaalisyövästä on tärkeää, koska se vaikuttaa onkologisten hoitojen ja seurannan suunnitteluun (4,6,13).

MSI-määrittäminen sairaalalaboratoriossa

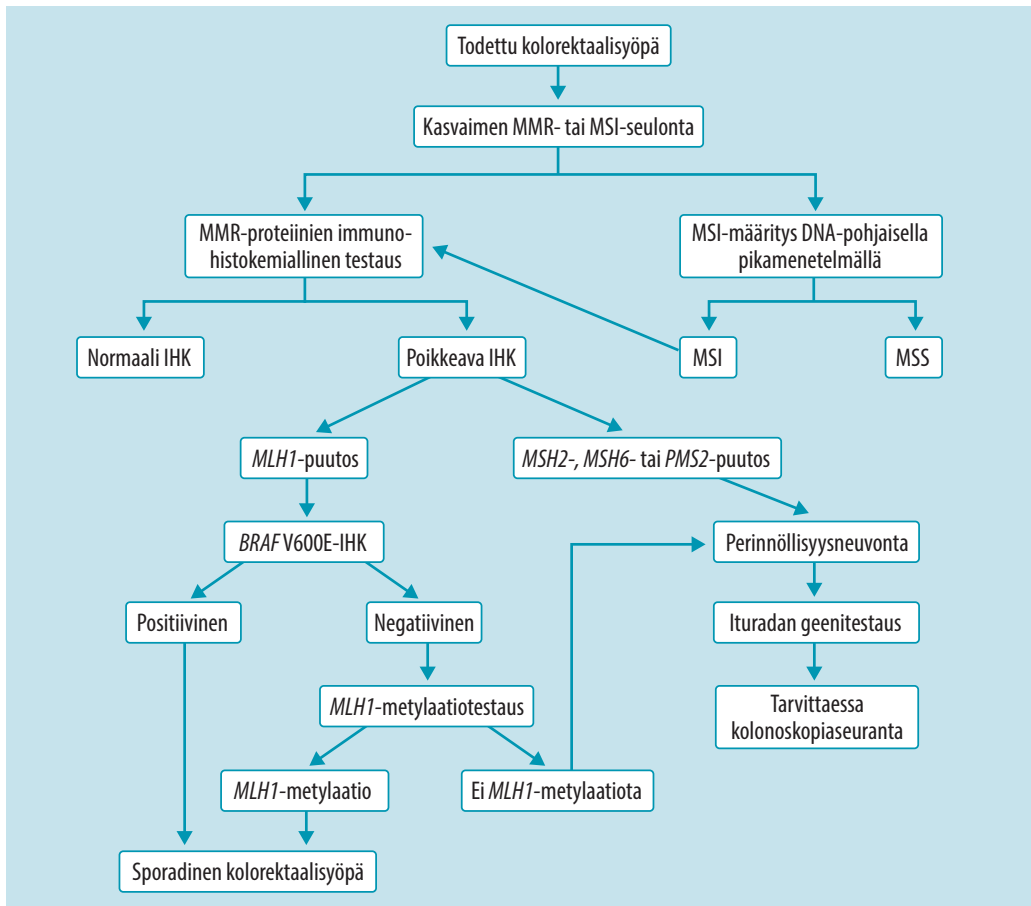
MSI-määrittäminen voidaan tehdä syöpäkudoksesta värjäämällä *MMR*-geenien korjausentsyymi-proteiineja (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ja *PMS2*) immunohistokemiallisella (IHK) menetelmällä tai vaihtoehtoisesti käyttämällä DNA:n mikrosatelliitteja tunnistavia PCR-pohjaisia testejä (4,6). Neljän eri *MMR*-proteiinin IHK-

menetelmä edellyttää kohtalaisesti laboratorioresursseja ja on altis värjäyksen epäonnistumiselle esimerkiksi vajavaisen fiksaation takia ja tulkintavirheillekin. MSI-määrittäminen voidaan tehdä myös käyttämällä automatisoitua PCR-pohjaista menetelmää, mikä on nopeaa, tarkkaa ja herkkää, kunhan näytteessä on vähintään 20 % kolorektaalisyöpäsoluja (14,15). Endometriumsyövän MSI-määrittämiseen pikamenetelmää ei nykyisin suositella riittämättömän herkkyyden takia (14).

Kolorektaalisyövässä *MMR*-proteiinien IHK- ja PCR-pohjaiset menetelmät ovat lähes yhtä herkkiä ja tarkkoja, joten MSI-testausalgoritmi voidaan aloittaa jommallakummalla testausmenetelmällä (**KUVA**). IHK:lla todetuissa *MSH2*, *MSH6*- ja *PMS2*-puutostapauksissa potilaat ohjataan perinnöllisyysneuvontaan ja ituradan geenitestaukseen heidän niin halutessaan.

Kolorektaalisyövän yleisimmän *MMR*-puutoksen eli *MLH1*-puutoksen löytyessä edetään *BRAF* (*V-raf* murine sarcoma viral oncogene homolog B1) *V600E*-mutaation testaukseen. *BRAF V600E*-mutaatiomäärittäminen voidaan tehdä mutaatiospesifistä vasta-ainetta käyttäen IHK-menetelmällä tai käyttämällä PCR-tekniikoita (3,16). Mikäli *MLH1*-puutoksen yhteydessä todetaan *BRAF V600E*-mutaatio, kolorektaalisyövän voidaan todeta johtuvan sporadisesta *MLH1*-puutoksesta. *BRAF V600E*-mutaatiotestin tuloksen jäädessä negatiiviseksi eli *BRAF*-mutaatiota ei todeta (*BRAF* wild type), tulee potilas ohjata *MLH1*-promootorin metylaatiotutkimukseen. Metylaatioposiitiviset tapaukset tulkitaan sporadisiksi MSI-kolorektaalisyöviksi, kun taas metylaationegatiiviset potilaat ohjataan perinnöllisyysneuvontaan ja potilaan suostumuksella ituradan mutaatiotestaukseen.

Edellä mainittujen diagnostisten testien herkkyys ja tarkkuus eivät ole täydellisiä, ja mikäli MSI-testausalgoritmin tuloksena on sporadiseen kolorektaalisyöpään sopiva löydös mutta kliinikoilla on vahva epäily perinnöllisestä kolorektaalisyövästä, esimerkiksi merkittävän syöpäsuhteen, syöpäpotilaan nuoren iän tai synkronisten tai metakronisten syöpäkasvain-ten vuoksi, on aiheutta tehdä lähete perinnöllisyyslääketieteen yksikköön.



KUVA. Kolorektaalisyövän mikrosatelliitti-instabiliteetin seulonta.

IHK = immunohistokemia, MMR = kahdentumisvirheiden korjaus (mismatch repair), MSI = mikrosatelliitti-instabiili, MSS = mikrosatelliittistabiili

Liitännäishoito

MSI on suotuisa ennusteellinen ominaisuus paikallisissa (aste I–III) kolorektaalisyövässä. MSI on yleisempi varhaisvaiheen syövässä (aste I–II 15–20 %) verrattuna paikallisesti levinneeseen (aste III 10 %) tai etäpesäkkeitä lähettäneeseen kolorektaalisyöpään (aste IV 4 %). MSI-kasvaimet ovat yleisempiä nuoremmilla potilailla ja oikeanpuoleisissa kasvaimissa, ja ne liittyvät kasvaimen huonoon erilaistumiseen ja musinoosiseen kasvaintyyppiin.

Kasvaimen huono erilaistuminen ei ole negatiivinen ennustetekijä MSI-taudissa. Hoitosuositukset eivät suosittele hyväennusteisen asteen II MSI-taudin liitännäishoitoa, koska fluoropyrimidiinihoidosta ei ole tutkimuksissa osoitettu saatavan hyötyä ja joissain tutkimuk-

sisä on todettu jopa ennustetta huonontava vaikutus (17–19). Sen sijaan asteen III MSI- ja MSS-kolorektaalisyöpien oksaliplatiinipohjaisesta hoidosta on osoitettu saatavan hyötyä (20,21).

Esiliitännäishoito

Paikallisesti edenneen kolorektaalisyövän immuno-onkologisen esiliitännäishoidon hyödyistä on olemassa rajallinen määrä pieniä tutkimuksia, joissa on saatu hyvin lupaavia tuloksia. Toisen vaiheen NICHE-2-tutkimuksessa selvitettiin esiliitännäisimmuunihoidon vaikutusta nivolumabin ja ipililumabin yhdistelmällä 112 potilaalla, joilla oli leikattavissa oleva, paikallisesti edennyt MSI-paksusuolisyöpä (22). Merkittävä patologinen hoitovaste, alle 10 %

Ydinasiat

- ▶ Mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI) -status tulee määrittää kaikista kolorektaalisyövistä.
- ▶ Kolorektaalisyövästä noin 15 % syntyy MSI-reitin kautta.
- ▶ Kolorektaalisyövästä noin 3 %:n taustalla on perinnöllinen MSI-syöpä, jota kutsutaan Lynchin oireyhtymäksi.
- ▶ MSI-kolorektaalisyöväet todetaan usein varhaisvaiheen syöpinä, joiden ennuste on hyvä.
- ▶ Etäpesäkkeisen MSI-kolorektaalisyövän ensilinjan hoitosuositus on immuuniaktivaation vapauttaja, PD-1:n vasta-aine pembrolitsumabi.

jäljellä olevaa elinkelpoista kasvainsolukkoa saavutettiin 95 %:lla ja täydellinen patologinen hoitovaste 67 %:lla potilaista. Vastaavasti kaikki 12 toisen vaiheen tutkimuksessa PD-1:n estäjä dostarlimabia saanutta peräsuolisyöpäpotilasta saivat täydellisen kliinisen hoitovasteen (23). Toisessa toisen vaiheen VOLTAGE-A-tutkimuksessa 60 % MSI-peräsuolisyöpäpotilasta sai täydellisen hoitovasteen, kun kemosaädehoitoon liitettiin nivolumabi (24).

Tutkimustulokset immuuniaktivaation vapauttajista esi- ja liitännäishoidossa ovat alustavia, mutta lupaavia ja uusia tutkimuksia on valmistumassa. DNA:n korjausmekanismin puutteellisuuden vuoksi MSI-syövässä on runsaasti somaattisia mutaatioita, mikä lisää immunogeenisten neoantigeenien ilmentymistä, mikä puolestaan houkuttelee kasvainalueelle sytotoksisia T-lymfosyyttejä. Sitoutumalla PD-1-reseptoriin kasvaimen neoantigeenispezifisissä T-soluissa PD-1-vasta-aine aktivoi antituumori-immuunivasteen ja saa aikaan kasvaimen pienenemisen tai jopa häviämisen.

Levinneen taudin hoito

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän lääkehoito sisältää yleensä yhdistelmäsolunsalpaajahoi-

don, johon usein liitetään EGFR (epidermaalisen kasvutekijän reseptori)- tai VEGF (verisuonten endoteelikasvutekijä)-vasta-aine RAS (rat sarcoma)- *BRAF*-mutaatiostatuksen sekä taudin lähtökohdan mukaan. Solunsalpaajien teho näyttäisi MSI-taudin hoidossa huomommalta kuin MSS-taudin (25,26). Levinneen MSI-kolorektaalisyövän ennuste on ollut huomompi käytettäessä yhdistelmäsolunsalpaajahoidoja ennen immuno-onkologisten hoitojen käyttöönottoa.

Varhaisvaiheen tutkimuksissa on osoitettu levinnyttä MSI-kolorektaalisyöpää sairastavien hyötyvän hoidosta immuuniaktivaation vapauttajilla (27). MSS-tautien osalta näistä hoidoista ei sen sijaan ole tutkimuksissa todettu hyötyä. KEYNOTE-177-tutkimus on satunnaistettu kolmannen vaiheen tutkimus, jossa selvitettiin PD-1:n estäjän pembrolitsumabin hyötyä 307 levinnyttä MSI-kolorektaalisyöpää sairastavan potilaan ensilinjan hoidossa (28,29). Vertailuhaarana oli yhdistelmäsolunsalpaajahoido, johon saattoi olla liitettynä VEGF- tai EGFR-vasta-aine. PD-1:n estäjällä hoidettujen eteneväisyysajan mediaani oli kaksinkertainen verrattuna verrokkihaaran potilaisiin (16,5 kk vs 8,2 kk; riskitilheyksien suhde, HR 0,60).

Kokonaiselinajassa ei ollut tilastollista eroa, mutta lopullisia elinaikatuloksia ei ole vielä raportoitu. Elinaikaa arvioitaessa kannattaa huomioida, että verrokkihaaran potilaista noin 60 % sai toisessa hoitolinjassa PD-1:n estäjää joko tutkimuksen puitteissa tai sen ulkopuolella. Hoitovasteen saaneita oli pembrolitsumabihaarassa 12 %-yksikköä enemmän (45 % vs 33 %). Hoitovasteiden kestot olivat myös pitkiä, kahden vuoden kuluttua hoitovaste jatkui vielä 83 %:lla potilaista.

Vakavia (asteen 3 tai vakavampia) haittoja raportoitiin KEYNOTE-177-tutkimuksessa vähemmän pembrolitsumabia saaneilla kuin verrokkihaaran potilailla (22 % vs 66 %). Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat haittavaikutukset voivat olla minkä tahansa terveen elimen tulehduksia, jotka saattavat esiintyä ensimmäisten kuukausien aikana tai vasta viiveellä jopa hoidon lopettamisen jälkeen. Haittojen ensisijainen hoito on yleensä glukokortikoidi (30).

Nykyisin suositetaan levinneiden MSI-kolorektaalisyöpien hoitoa pembrolitsumabilla, mikäli immuno-onkologisen hoidon käytölle ei ole esteitä. Mikäli MSI-määrittystä ei ole tehty aiemmin, se tulee tehdä ennen levinneen taudin ensilinjan hoidon suunnittelua.

Toisen vaiheen CheckMate 142 -tutkimuksessa 45 MSI-potilaasta 69 % sai pitkän hoitovasteen, kun ensilinjan hoitona käytettiin CTLA4:n estäjän ipilimumabin pienen annoksen ja PD-1:n estäjän nivolumabin yhdistelmää (31). Potilaista 13 % sai täydellisen hoitovasteen. Etenemättömyysajan ja elinajan mediaania ei kahden vuoden seuranta-aikana saavutettu. Asteen 3–4 haittoja oli viidenneksellä potilaista, ja 13 % keskeytti hoidon haittojen vuoksi. Lupaavien tulosten perusteella kolmannen vaiheen CheckMate 8HW -tutkimus on käynnissä (ClinicalTrials.gov NCT04008030).

Useita satunnaistettuja tutkimuksia etäpesäkkeisen taudin hoidosta immuuniaktivaation vapauttajilla yksistään tai solunsalpaajahoidon kanssa on käynnissä. Kaikki levinnyttä MSI-

kolorektaalisyöpää sairastavat eivät kuitenkaan hyödy hoidosta PD-1:n estäjillä (28,29). Jatko-tutkimuksista toivotaankin välineitä, jotta hoitoon immuuniaktivaation vapauttajilla voitaisiin valita oikeat potilaat.

Lopuksi

MSI-status tulee määrittää kaikista uusista kolorektaalisyövistä, koska sillä on merkitystä hoidon valinnassa, seurannassa ja perinnöllisyyden selvittelyissä. Levinneen MSI-taudin ensisijainen hoito on immuuniaktivaation vapauttaja pembrolitsumabin käyttö. Immuuniaktivaation vapauttajien käyttö paikallisesti edenneiden kolorektaalisyöpien esiliitännäishoitona ei ole vielä käypää hoitoa, mutta varhaisvaiheen tutkimusten tulokset ovat olleet erittäin lupaavia. Lukuisia tutkimuksia immuuniaktivaation vapauttajien käytöstä yksistään tai yhdistelmähoitoissa on käynnissä, ja tulevana vuosina saamme vastauksia sopivien hoitojen valintaan varhaisvaiheen ja levinneen MSI-taudin hoidossa. ■

RAIJA RISTAMÄKI, dosentti, osastonylilääkäri
Syöpäklinikka, Tyks

IIRIS UKKOLA, LL, patologiaan erikoistuva lääkäri, väitöskirjatutkija
Helsingin yliopisto ja HUS, Diagnostiikkakeskus

TAPIO SALMINEN, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Syöpätautien klinikka, Tays

ARI RISTIMÄKI, professori ja ylilääkäri
Patologia, Helsingin yliopisto ja HUS, Diagnostiikkakeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Raija Ristämäki: Apuraha (kliininen lääketutkimus: MSD, Pfizer, Mirati, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Eisai, Incyte, Merck, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Roche, Merck), luottamustoimet (GI-yhteistyöryhmän puheenjohtaja)

Iiris Ukkola: Ei sidonnaisuuksia

Tapio Salminen: Apuraha (Roche, Amgen, Merck, Servier, Bayer, Sanofi), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, BMS, Roche, Amgen, Merck, Servier, Bayer, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pierre Fabre, Pfizer, Merck, Novartis)

Ari Ristimäki: Apuraha (Amgen, Biocartis, Invitae Corp), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Algol, Amgen, Bayer, Merck, MSD, Kustannus Oy Duodecim, Labquality, Medix Biochemica, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier Finland), luottamustoimet (Eteläisen syöpäkeskuksen ohjausryhmä, HUS Diagnostiikkakeskuksen laajennettu johtoryhmä, Kansallisen suolistosyöpäseulonnan asiantuntijaryhmä, Suomen Syöpärekisteri), hankkeet (Valtakunnallinen terveyden tutkimuksen arviointiryhmä, STM), muut sidonnaisuudet (HYKSin kliiniset palvelut, NordiQC, Synlab)

KIRJALLISUUTTA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, ym. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
2. Pitkääniemi J, Malila N, Tanskanen T, ym. Syöpä 2020. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2022
3. Gupta R, Sinha S, Paul RN. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 2018;42:548–559.
4. Diao Z, Han Y, Chen Y, ym. The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103171.
5. Seppälä T, Meretoja T. Geenitieto muuttaa syöpäkirurgia. *Duodecim* 2019;135:1830–7.
6. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, ym. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30:1232–43.
7. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, toim. TNM classification of malignant tumours. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell 2017.
8. Hyöty M, Lepistö A, Nurmi H, ym. Kolorektaalisyövän kansalliset hoitosuosituksat. Lääkärin tietokannat, Terveysportti. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2022.
9. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, ym. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22:1342–50.
10. Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, ym. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:233–40.
11. Kansikas M, Nyström M, Peltomäki P. DNA:n korjausmekanismien häiriöt ja niiden lääketieteellinen merkitys. *Duodecim* 2017;133:259–5.
12. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, ym. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502–26.
13. Seppälä TT, Latchford A, Negroi I, ym. European Hereditary Tumour Group (EHTG) and European Society of Coloproctology (ESCP). European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg* 2021;108:484–98.
14. Ukkola I, Nummela P, Pasanen A, ym. Detection of microsatellite instability with Idylla MSI assay in colorectal and endometrial cancer. *Virchows Arch* 2021;479:471–9.
15. Velasco A, Tokat F, Bonde J, ym. Multi-center real-world comparison of the fully automated Idylla™ microsatellite instability assay with routine molecular methods and immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin embedded tissue of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2021;478:851–63.
16. Thiel A, Heinonen M, Kantonen J, ym. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Virchows Arch* 2013;463:613–21.
17. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, ym. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol* 2015;26:126–32.
18. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, ym. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247–57.
19. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, ym. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219–26.
20. André T, de Gramont A, Vernerey D, ym. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176–87.
21. Cohen R, Taieb J, Fiskum J, ym. Microsatellite instability in patients with stage III colon cancer receiving fluoropyrimidine with or without oxaliplatin: an ACCENT pooled analysis of 12 adjuvant trials. *J Clin Oncol* 2020;39:642–51.
22. Chalabi M, Verschoor YL, van der Berg J, ym. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022;33:808–69.
23. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, ym. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2363–76.
24. Yuki S, Bando H, Tsukada Y, ym. Short-term results of VOLTAGE-A: nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4100.
25. Venderbosh S, Nagtegaal ID, Maughan TS, ym. 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;20:5322–30.
26. Tougeron D, Sueur B, Zaanen A, ym. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer* 2020;147:285–96.
27. Le DT, Uram JN, Wang H, ym. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
28. André T, Shiu K-K, Jensen BV, ym. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207–18.
29. Diaz Jr LA, Shiu K-K, Kim T-W, ym. 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;23:659–70.
30. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
31. Lenz H-J, Van Cutsem E, Limon ML, ym. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/ mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol* 2022;40:161–70.