

结直肠癌治疗研究进展

曼尼哈·达吾力*, 唐 勇#

新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月7日

摘要

根据国际癌症研究机构数据, 结直肠癌是世界第三大常见癌症, 也是导致癌症相关死亡的第二大原因, 在全球范围内具有高发病率。本文就早期可切除结直肠癌、初始可切除性转移性结直肠癌的局部治疗及初始不可切除转移性结直肠癌的全身治疗完成综述。尽管结肠镜检查等早期筛查技术取得了进步, 提高了患者的生存率, 但或因此项为侵入性检查原因, 仍有相当数量的患者贻误了诊治实际, 在晚期才得到诊断, 所以重点针对转移性结直肠癌患者的局部及全身治疗进行了阐述。

关键词

结直肠癌, 化疗, 靶向治疗, 微卫星标记, 免疫治疗

Research Progress in the Treatment of Colorectal Cancer

Mannikha·Dawul*, Yong Tang#

The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 6th, 2024; accepted: Mar. 29th, 2024; published: Apr. 7th, 2024

Abstract

According to the International Agency for Research on Cancer reports, colorectal cancer is the third most prevalent form of cancer in the world and the second leading cause of cancer-related mortality, the global prevalence of this condition is significantly high. This article reviews the local treatment of early resectable colorectal cancer, initial resectable metastatic colorectal cancer, and systemic treatment of initial unresectable metastatic colorectal cancer. Although early screening techniques such as colonoscopy have made progress and improved the survival rate of patients,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 曼尼哈·达吾力, 唐勇. 结直肠癌治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 198-203.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441006

there are still a considerable number of patients who are delayed in diagnosis and treatment and are diagnosed at a late stage because of invasive examination. Therefore, the local and systemic treatment of patients with metastatic colorectal cancer is mainly discussed.

Keywords

Colorectal Cancer, Chemotherapy, Targeted Therapy, Microsatellite, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(CRC)是全球癌症相关死亡的第二大原因,在诊断时,共有 25%~30%的结直肠恶性肿瘤表现为转移性恶性肿瘤,超过 50%的 II 期和 III 期患者在原发肿瘤切除两年后会发生转移[1]。手术是结直肠癌治疗的主要支柱,放疗是治疗直肠癌的关键组成部分,但在结肠癌中的效用有限,故全身治疗起着重要作用。结直肠癌是一种异质性疾病,肿瘤之间潜在的遗传差异可以决定该疾病的行为和预后。目前治疗趋势逐渐转向个体化治疗,故靶向、免疫等治疗成为了研究热点,过去多项研究已表明抗血管表皮生长因子(VEGF)抗体或抗表皮生长因子受体(EGFR)抗体等加化疗方案可提高临床疗效[2]。目前在评估结直肠癌的免疫景观后也根据微卫星状态及错配修复功能更好地应用免疫治疗改善了患者的生存及预后。这篇综述文章的目的是概述结直肠癌的治疗,并介绍新抗癌药物取得的重大进展及治疗创新。

2. 早期结直肠癌的治疗

结直肠癌的治疗主要取决于诊断阶段,而结直肠癌的治愈只有完全切除肿瘤才有可能,因此手术起着关键作用。柔性内窥镜的发展进步增加了对微创治疗的需求,扩大了内窥镜治疗的适应症,使一些早期癌症可在内镜下局部治疗,由于结直肠癌筛查项目普及,这些早期结直肠癌的发病率有所增加。早期可切除结直肠癌手术的质量是至关重要的,可以用客观的参数来评估,残余肿瘤的存在(肉眼或显微镜下)与较高的复发率和较短的 DFS 和 OS 相关。针对早期可切除结肠癌,在 20 世纪 90 年代早期,外科医生从开放手术转向腹腔镜手术。至今腹腔镜手术已经成为世界上许多国家治疗结肠癌的标准技术。在 21 世纪初,电子智能兴起后,机器人手术也加入到腹腔镜手术中。当然,除择期手术外,结直肠癌也可表现为梗阻或穿孔而行急诊手术,结肠梗阻可通过减压结肠造口术或内窥镜术得到缓解。相对结肠而言,直肠癌的手术更为复杂,这可能与骨盆的可及性和复杂的解剖结构有关,为患者治疗后的生活质量着想,切除的范围取决于是否累及括约肌复合体和其他周围结构。除直接手术外,新辅助治疗后手术也是目前常用的治疗方式。法国的 35 家医院对此进行了一项 3 期、开放标签、多中心、随机试验,患者均为 cT3 或 cT4 M0 分期,术前放化疗前使用 FOLFIRINOX 强化化疗,结论提示新辅助化疗组的无病生存率显著提高,神经毒性降低。与术前放化疗相比,术前新辅助化疗显著改善了患者预后[3]。

3. 转移性结直肠癌的局部治疗

针对 IV 期结直肠癌,转移性疾病的局部治疗已是目前重要的治疗选择之一,旨在长期控制疾病并可能治愈。结直肠癌最常见的转移部位为肝、肺、骨、脑,因转移最常见的脏器就是肝脏及肺部[4]。这其中,肝转移疾病是结直肠癌患者预后的主要驱动因素。在可行局部切除手术且无明显手术禁忌时是明确

首选的治疗方法。但进入转移阶段时,许多病灶在评估时已无法行手术治疗。微创介入放射学技术的发展增强了结直肠癌转移患者的治疗流程。在不可切除肝脏病灶目前常用的微创介入选择有门静脉栓塞术、经动脉化疗栓塞术、经动脉放射栓塞术和经皮消融术等[5]。这其中以姑息为目的的治疗常应用经动脉化疗栓塞术,是通过肝动脉输注的肝定向化疗,可与全身治疗联合使用,以减轻肝脏疾病的负担以期转为可切除病灶。肺转移瘤的局部治疗没有明确的指南,在具体治疗中,局部切除、立体定向放疗和射频消融均是可行的。放疗是局部晚期直肠癌患者的辅助治疗方法,可在术后预防复发。在分期略晚、不可直接行手术治疗根治的情况下,可行术前新辅助放化疗。一些历史试验表明,与术后放疗相反,术前放疗在降低局部复发风险方面有好处[6]。

4. 转移性结直肠癌的全身治疗

这将是此文的重点阐述内容,因结直肠癌发现时多为晚期。有数据显示,大约 35% 的患者在诊断时表现为转移性疾病,多达 50% 的非转移性结直肠癌患者最终表现为转移性疾病[7]。化疗一直以来都是全身治疗的支柱,自上世纪 90 年代开始,最初治疗转移性结直肠癌的方案是 5-氟尿嘧啶联合亚叶酸钙,21 世纪初开始,在原有方案中加入了伊立替康,即 IFL 方案,随着更多临床数据的证明,原有的氟尿嘧啶、亚叶酸钙分别联合奥沙利铂、伊立替康分别形成了 FOLFOX 和 FOLFIRI 化疗方案,而用卡培他滨替代 mFOLFOX6 方案中的亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶还可与奥沙利铂一起组成 CAPEOX 方案。但由于对化疗的不可避免的耐药性、狭窄作用机制以及毒性,其效用受到限制。目前转移性结直肠癌的全身治疗是根据患者免疫组化特点和结肠恶性肿瘤相关特异性标志物量身定制的,通常包括化疗与生物制剂配对[8]。近年来,此种组合已使转移性结直肠癌的中位生存期得到了显著改善。结直肠癌的化疗大致分为新辅助化疗、辅助化疗和不可切除或复发病例的治疗,其中 FOLFIRI、FOLFOX、CAPEOX 联合靶向药物或免疫药物一起被作为我国转移性结直肠癌患者的推荐治疗方案。而目前联合使用的多为以下几种药物:

4.1. 针对血管内皮生长因子为靶点

血管生成在结直肠癌的转移和生长中起着重要作用。靶向血管内皮生长因子的代表药物及最常用的药物就是贝伐珠单抗,它是第一个被批准用于转移性结直肠癌的生物制剂[9]。贝伐珠单抗作用机制是与 VEGF-A 结合,从而阻止该生长因子与其相关的 VEGFR 结合。除抑制血管生成外,抗 VEGF 治疗还可以使肿瘤血管系统正常化,改善肿瘤细胞的药物和氧气输送,使其更具敏感性。通过以上的机制,使用这种靶向药物可通过改善肿瘤微环境发挥作用。目前贝伐珠单抗已是转移性结直肠癌一、二线常用药物,其最常见的副作用之一为高血压,以及潜在的肠道出血、胃肠道穿孔、动脉血栓形成等风险。除贝伐珠单抗外,目前其他抗 VEGF 药物也在进行临床试验,在日本进行了一次前瞻性、多中心、开放标签、单臂研究[10]。该研究的主要目的为评估阿柏西普联合 FOLFIRI 作为日本患者转移性结直肠癌二线治疗的疗效、安全性和药代动力学。结论提示此联合方案 ORR 低于 Eric Van Cutsem 等人进行的 III 期 VELOUR 研究,但中位 OS 相似,结论提示此项联合对日本转移性结直肠癌患者有益且耐受性良好,只是此次研究样本量较小还需进行更多的尝试。

4.2. 针对血管内皮生长因子受体为靶点

自 1971 年 Folkman 证明了新生血管生成与肿瘤增殖的关系以来,许多新的抗血管生成药物被开发出来并在临床试验中进行了测试,提示血管生成在肿瘤细胞增殖、血管重塑、细胞播散和转移中起关键作用[11]。针对血管内皮生长因子受体为靶点的药物在晚期结直肠癌中也有许多应用。瑞戈非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,该药物的主要治疗作用是通过多种作用机制抑制血管生成和重塑肿瘤微环境[12]。具有通过抑制 VEGFR1、-2、-3、TIE2、PDGFR 和 FGFR1、2 从而抗血管生成、抗增殖、通过抑制 VEGFR-2

和-3、PDGFR 抗转移和抗免疫抑制作用。从 Axel Grothey 等人在 16 个国家进行的 CORRECT 试验开始, 瑞戈非尼已逐渐成为转移性结直肠癌常用的后线治疗药物[13]。CORRECT 试验筛查了在标准治疗期间或在标准治疗后 3 个月内出现疾病进展的 760 例转移性结直肠癌患者, 随机分配后其接受每日 160 mg 瑞戈非尼或每日口服安慰剂, 这项研究表明瑞戈非尼改善了难治性转移性结直肠癌无进展生存期(PFS)。但在此试验中, 多数患者对于瑞戈非尼难以耐受, 经常需要调整剂量。所以研究者们同样在尝试其他靶向血管内皮生长因子受体的药物, 以期减少患者的不适, 选用更高安全性的药物。呋喹替尼是一种有效的、高选择性的 VEGFR-1、-2 和-3 小分子抑制剂, 用于治疗先前至少两种标准抗肿瘤治疗失败的 mCRC 患者[14]。以此药开展了 FRESCO 试验, 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验[15]。416 名患者以 2:1 的比例随机接受呋喹替尼或安慰剂治疗, 呋喹替尼治疗的 OS 几乎在所有方面都优于安慰剂。除以上两种常用的靶向 VEGFR 的药物外, 还有安罗替尼、尼达尼布等靶向 VEGFR 药物在转移性结直肠癌治疗方面进行了相关探索, 但目前改善 PFS 和 DCR 的趋势不显著。

4.3. 针对表皮生长因子受体为靶点

在大约三分之二的结直肠癌中均可检测到肿瘤细胞膜中的 EGFR 表达, EGFR 是这种恶性肿瘤的不良预后标志物。在晚期结直肠癌的应用中, 西妥昔单抗和帕尼单抗都是常用到的针对表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体。其中, 西妥昔单抗在多项临床试验和实践中表现出较明显的偏侧性区别[16]。CALGB/SWOG 80405 研究中对全 RAS 野生型患者的二次分析显示, 当西妥昔单抗与 FOLFIRI 联合应用于左侧肿瘤患者时, 比贝伐单抗具有显著的生存优势。FIRE-3 试验的分析结果与 CALGB/SWOG 80405 一致, 故目前 2023 的 CSCO 指南中已提示 RAS 野生型患者左侧结肠癌西妥昔单抗优于贝伐单抗。而帕尼单抗相关的临床研究也在进行中[17]。一项二线治疗的随机 III 期研究提示帕尼单抗联合 FOLFIRI 可显著改善 PFS, 并且作为 KRAS 野生型的 mCRC 患者的二线治疗耐受性良好。虽然西妥昔单抗和帕尼单抗已被用于治疗转移性结直肠癌, 但由于 RAS 突变患者不能从抗 EGFR 治疗中获益, 因此其应用多仅限于野生型 RAS 患者, 并且肿瘤侧性是重要的预后因素。

4.4. 针对其他靶点的靶向药物

双重 HER2 阻断已显示出对 HER2 过表达的难治性结直肠癌患者有益。MOUNTAINEER 的 II 期研究使用抗 HER2 的单克隆抗体曲妥珠单抗和抗 HER2 的口服选择性酪氨酸激酶抑制剂(TKI)图卡替尼联合治疗在化疗难治性、HER2 阳性、RAS 野生型不可切除或转移性结直肠癌患者。结果是双重 HER2 阻断方案具有临床意义的抗肿瘤活性和良好的耐受性[18]。而针对 BRAF V600E 突变目前也有相关药物的研究。随机 III 期 BEACON CRC 试验招募了 665 名 BRAFV600E 突变使用二线或三线抗 BRAF/MEK/EGFR 三联疗法(恩科拉非尼、比尼美替尼和西妥昔单抗)、抗 BRAF/EGFR 二联疗法(恩科拉非尼和西妥昔单抗)或对照组(西妥昔单抗加伊立替康或 FOLFIRI)方案的转移性结直肠癌患者。据以上试验结果 FDA 批准恩科拉非尼联合西妥昔单抗治疗 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌[19]。

4.5. 免疫治疗

免疫检查点抑制剂治疗已经改变了许多实体瘤治疗规则, 因为它可以在一些多次治疗进展后的晚期转移性疾病患者中实现较为持久的缓解。最初是在非结直肠癌的实体瘤中进行了研究[20]。II 期 KEYNOTE-158 研究, 提示帕博利珠单抗(抗程序性死亡受体 1)治疗在既往接受过治疗的不可切除或转移性微卫星高度不稳定/错配修复缺陷非结直肠癌患者中的临床益处。故研究者们进一步针对其在结直肠癌中的表现进行了进一步研究。接下来进行了 KEYNOTE177 试验[21]。作为一项评估帕博利珠单抗与标准对照的国际随机 III 期研究, 提示帕博利珠单抗作为微卫星高度不稳定/错配修复熟练的转移性结直肠癌

的一线治疗,与化疗相比,无进展生存期明显更长,治疗相关不良事件更少。一项 II 期研究(CHECKMATE 142)证明了纳武利尤单抗为预治疗的 dMMR/MSI-H 转移性结直肠癌患者提供了一条可行的道路,经评估后达到客观缓解及疾病得到控制的患者占比较大,研究者认为研究期间部分患者死亡与治疗无明显联系,所有应答者均存活。而此后 Michael J Overman 等研究者继续进行了相关研究[22]。纳武利尤单抗(PD-1 抑制剂)作为单药治疗和与伊匹木单抗(CTLA-4 单克隆抗体)联合治疗对氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康难治的错配修复缺陷转移性结直肠癌患者疗效更佳,显示出更高的缓解率。尽管取得了这些进展,但不可回避的问题仍然存在,微卫星高度不稳定结直肠癌仅占结直肠癌中的很小一部分,而单药免疫治疗对转移性微卫星稳定/错配修复熟练结直肠癌——也就是代表大多数患者基本上无效。所以目前许多机构和学者正在尝试免疫联合以上靶向、化疗、放疗等治疗明确大多数转移性结直肠癌患者有无免疫治疗机会。

5. 结语

对于非转移性疾病的个体来说,生存率仍然好于转移个体,尽管目前不论是西方国家或我国均已在实施常规结直肠癌筛查,但仍有相当大比例的结直肠癌是在转移时期才被诊断出来,目前来看中国的 5 年生存率接近大多数欧洲国家,但仍低于日本和韩国。随着常规筛查的开展,差距正在逐渐缩小。幸运的是,在过去十年中,新的靶向或免疫治疗方法的发展取得了重大进展。化疗、靶向治疗和免疫治疗是转移性结直肠癌患者的主要全身治疗方法,也有许多研究尝试局部转移灶治疗结合全身治疗,这些新的治疗选择提高了晚期结直肠癌患者的总生存率,我们仍需继续探索更合适的联合治疗方案。

参考文献

- [1] Kelly, M.E., Spolverato, G., Le, G., Mavros, M.N., Doyle, F., Pawlik, T.M. and Winter, D.C. (2014) Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Network Meta-Analysis Review Comparing Classical, Combined, and Liver-First Surgical Strategies. *Journal of Surgical Oncology*, **111**, 341-351. <https://doi.org/10.1002/jso.23819>
- [2] Rosen, L.S., Jacobs, I.A. and Burkes, R.L. (2017) Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Targeted Oncology*, **12**, 599-610. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0518-1>
- [3] Conroy, T., Borg, C., et al. (2021) Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFIRINOX and Preoperative Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 702-715.
- [4] Vulasala, S.S.R., Sutphin, P.D., Kethu, S., Onteddu, N.K. and Kalva, S.P. (2023) Interventional Radiological Therapies in Colorectal Hepatic Metastases. *Frontiers in Oncology*, **13**, Arti963966. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.963966>
- [5] Ma, B., Gao, P., Wang, H., Xu, Q., Song, Y., Huang, X., Sun, J., Zhao, J., Luo, J., Sun, Y. and Wang, Z. (2017) What Has Preoperative Radio(Chemo)Therapy Brought to Localized Rectal Cancer Patients in Terms of Perioperative and Long-Term Outcomes over the Past Decades? A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 41,121 Patients. *International Journal of Cancer*, **141**, 1052-1065. <https://doi.org/10.1002/ijc.30805>
- [6] Van Tilborg, A.A.J.M., Meijerink, M.R., Sietses, C., Van Waesberghe, J.H.T.M., Mackintosh, M.O., Meijer, S., Van Kuijk, C. and Van Den Tol, P. (2011) Long-Term Results of Radiofrequency Ablation for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Potentially Curative Intervention. *British Journal of Radiology*, **84**, 556-565. <https://doi.org/10.1259/bjr/78268814>
- [7] Zacharakis, M., Xynos, I.D., Lazaris, A., et al. (2010) Predictors of Survival in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, **30**, 653-660.
- [8] Heinemann, V., Von Weikersthal, L.F., Decker, T., et al. (2014) FOLFIRI plus Cetuximab versus FOLFIRI plus Bevacizumab as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer (FIRE-3): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 1065-1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
- [9] Yoshino, T., Watanabe, J., Shitara, K., et al. (2022) Panitumumab (PAN) plus MFOLFOX6 versus Bevacizumab (BEV) plus MFOLFOX6 as First-Line Treatment in Patients with RAS Wild-Type (WT) Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Results from the Phase 3 PARADIGM Trial. *JCO*, **40**, LBA1. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1
- [10] Denda, T., Sakai, D., Hamaguchi, T., et al. (2019) Phase II Trial of Aflibercept with FOLFIRI as a Second-Line Treatment for Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Science*, **110**, 1032-1043. <https://doi.org/10.1111/cas.13943>
- [11] Tampellini, M., Sonetto, C. and Scagliotti, G.V. (2016) Novel Anti-Angiogenic Therapeutic Strategies in Colorectal

- Cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **25**, 507-520. <https://doi.org/10.1517/13543784.2016.1161754>
- [12] Wilhelm, S.M., Dumas, J., Adnane, L., Lynch, M., Carter, C.A., Schütz, G., Thierauch, K.-H. and Zopf, D. (2011) Regorafenib (BAY 73-4506): A New Oral Multikinase Inhibitor of Angiogenic, Stromal and Oncogenic Receptor Tyrosine Kinases with Potent Preclinical Antitumor Activity. *International Journal of Cancer*, **129**, 245-255. <https://doi.org/10.1002/ijc.25864>
- [13] Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., *et al.* (2013) Regorafenib Monotherapy for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer (CORRECT): An International, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **381**, 303-312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
- [14] Burki, T.K. (2018) Fruquintinib for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. *The Lancet Oncology*, **19**, e388. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30503-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30503-5)
- [15] Li, J., Qin, S., Xu, R., *et al.* (2018) Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **319**, 2486-2496. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7855>
- [16] Venook, A.P., Niedzwiecki, D., Innocenti, F., Fruth, B., Greene, C., O'Neil, B.H. and Lenz, H.-J. (2016) Impact of Primary (1°) Tumor Location on Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) in Patients (Pts) with Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3504-3504. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3504
- [17] Peeters, M., Price, T.J., Cervantes, A., *et al.* (2014) Final Results from a Randomized Phase 3 Study of FOLFIRI ± Panitumumab for Second-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, **25**, 107-116. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt523>
- [18] Strickler, J.H., Van Cutsem, E., *et al.* (2023) Tucatinib plus Trastuzumab for Chemotherapy-Refractory, HER2-Positive, RAS Wild-Type Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MOUNTAINEER): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 496-508.
- [19] Ciombor, K.K., Strickler, J.H., Bekaii-Saab, T.S., *et al.* (2022) BRAF-Mutated Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. *JCO*, **40**, 2706-2715. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02541>
- [20] Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., *et al.* (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *JCO*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
- [21] Maio, M., Ascierto, P.A., Manzyuk, L., *et al.* (2021) Pembrolizumab in Microsatellite Instability High (MSI-H)/Mismatch Repair Deficient (dMMR) Cancers: Updated Analysis from Phase 2 KEYNOTE-158 Study. *JCO*, **39**, 2565-2565. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2565
- [22] Overman, M.J., Lonardi, S., Wong, K.Y.M., *et al.* (2018) Durable Clinical Benefit with Nivolumab plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*, **36**, 773-779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>