

IMMUNCHECKPOINTINHIBITION BEI MIKROSATELLITEN-INSTABILEN TUMOREN

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz
Universitätsklinikum Mannheim

VNR: 2760909012025810015 | Gültigkeit: 15.07.2022 – 15.07.2023

1 EINLEITUNG

Mikrosatelliten sind DNA-Bereiche, bei denen sich eine kurze Sequenz, die eine Länge von einem bis etwa sechs Nukleotiden aufweist, mehrfach wiederholt. Sie können sowohl in kodierenden als auch nichtkodierenden Regionen vorhanden sein [Luchini et al. 2019]. Bei Menschen kommt das aus Cytosin und Adenin bestehende Dinukleotidmotiv $(CA)_n$, das an mehreren zehntausend Positionen in der Keimbahn auftritt, am häufigsten vor. Aufgrund ihres repetitiven Charakters sind Mikrosatelliten besonders anfällig für Fehlpaarungen während der DNA-Replikation. Dies betrifft insbesondere Mikrosatelliten mit einem Motiv aus drei sich wiederholenden Nukleotiden, die während der Meiose unbeabsichtigt verlängert werden können [de la Chapelle 2003, Luchini et al. 2019]. Generell weisen Mikrosatelliten eine höhere Mutationsrate als andere DNA-Bereiche auf, die sich hauptsächlich durch Änderungen der Länge und weniger durch Sequenzveränderungen präsentieren

[Ellegren 2004]. Diese Längenvarianz wird mit dem Begriff Mikrosatelliteninstabilität beschrieben, die bei einigen Tumorarten besonders häufig auftritt. Durch die erhöhte Anzahl an Mutationen können vermehrt Rasterverschiebungen und Neoantigene entstehen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass diese Tumoren unabhängig vom betroffenen Gewebe gut auf Immuncheckpointinhibitoren ansprechen [Le et al. 2015, Overman et al. 2018]. Mikrosatelliteninstabilität als Biomarker wird daher bei der Therapie bestimmter Tumoren bereits genutzt und aktuell in mehreren Studien für weitere Tumorarten erforscht [Yamamoto et al. 2020].

Dieser Fortbildungsbeitrag gibt einen Überblick zu den genetischen Grundlagen der Mikrosatelliteninstabilität und deren Vorkommen in verschiedenen Tumorentitäten sowie zu aktuellen und zukünftigen Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten für Immuncheckpointinhibition.

2 GENETISCHER HINTERGRUND UND BETROFFENE TUMORARTEN

Mikrosatelliten können hinsichtlich ihrer Anzahl an Motivwiederholungen stabile und vererbare Unterschiede zwischen Personen aufweisen, was als polymorph bezeichnet wird. So kann beispielsweise ein Mikrosatellit mit der Sequenz AGC die vier Allele $(AGC)_7$, $(AGC)_{11}$, $(AGC)_{19}$ und $(AGC)_{23}$ aufweisen. Diese können unter anderem als genetische Marker in der forensischen Medizin und zum Deletionsnachweis (Verlust von Heterozygotität) in der Tumordiagnostik verwendet werden. Fehler der DNA-Polymerase bei der Replikation können zu Basenfehlpaarungen sowie Insertionen bzw. Deletionen (Indels) führen und damit die Länge des Mikrosatellitenallels ändern, was als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird. Normalerweise wird dies durch DNA-Reparaturmechanismen (*Mismatch Repair*; MMR) korrigiert. Versagt die MMR, bleiben die Indels und somit die Längenveränderung erhalten. Für die Proteine des MMR-Systems sind die Gene *MLH1* (*MutL Homologue 1*), *MSH2*, *MSH6* (*MutS Homologue 2 bzw. 6*) und *PMS2* (*Postmeiotic Segregation Increased 2*) hauptverantwortlich. Die vier weiteren humanen MMR-Gene

MLH3, *MSH3*, *MSH5* und *PMS1* kodieren vornehmlich die Bindungspartner der zuvor genannten Proteine, mit denen sie Heterodimere bilden und je nach Paarung unterschiedliche Aufgaben erfüllen (Abbildung 1). Kommt es bei diesen Genen jedoch durch Mutation zu einem Defekt oder Verlust der Translation, wird dies als dMMR (*deficient DNA Mismatch Repair*) bezeichnet, was zu genomischer und Mikrosatelliteninstabilität führt und somit eine Tumorentstehung bedingen kann [Pecina-Slaus et al. 2020]. So können längenveränderte Mikrosatelliten durch Inaktivierung von Genen, die eine Schlüsselfunktion in der Zelle haben, zu malignen Transformationen führen. Ein Beispiel ist das Gen *TGFRB2*, welches für den *Transforming Growth Factor Receptor beta* (TGF- β -Rezeptor) kodiert und einen $(A)_{10}$ -Mikrosatelliten beinhaltet, der bei 90 % der hereditären kolorektalen Karzinome ohne Polyposis (HNPCC; Lynch-Syndrom) eine Rastermutation aufweist. Dies führt zu einer Funktionsstörung des Tumorsuppressors TGF- β , welcher eine bedeutsame Rolle beim Kolorektalkarzinom (KRK) spielt [de la Chapelle 2003, Pecina-Slaus et al. 2020].

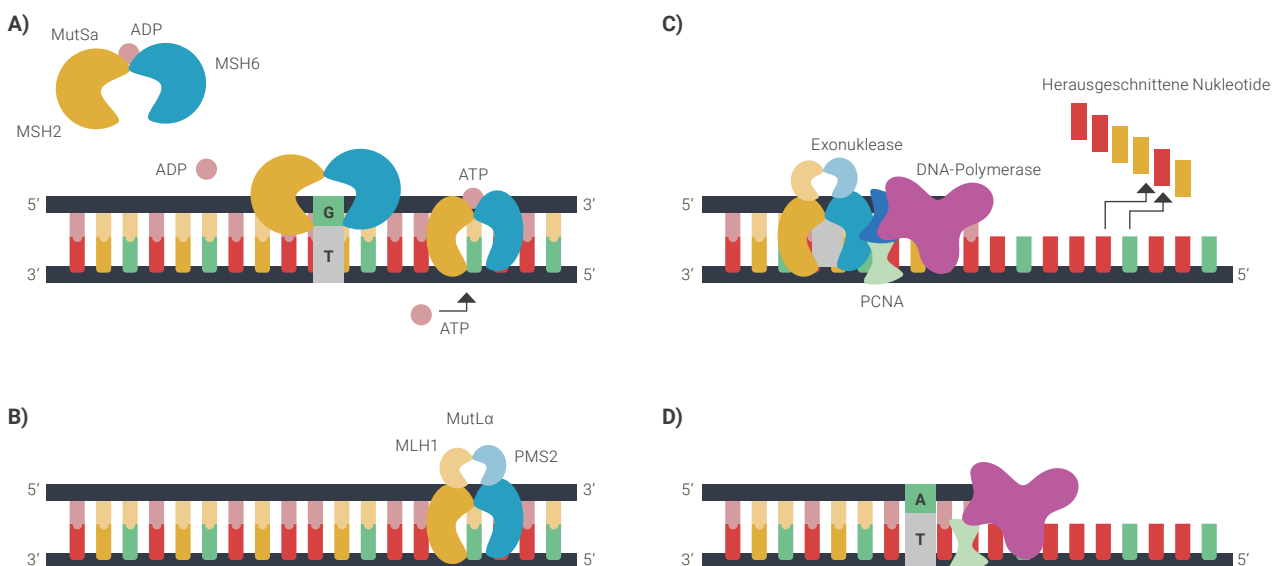


Abbildung 1: Funktion der MMR; modifiziert nach [Evrard et al. 2019]. A: Adenin; ADP: Adenosindiphosphat; ATP: Adenosintriphosphat; DNA: Desoxyribonukleinsäure; G: Guanin; MLH1: *MutL Homologue 1*; MMR: *Mismatch Repair*; MSH2/6: *MutS Homologue 2/6*; PCNA: *Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen*; PMS2: *Postmeiotic Segregation Increased 2*; T: Thymin.

Die Häufigkeit des Auftretens einer dMMR unterscheidet sich zwischen verschiedenen Tumoren. Ebenso findet sich nicht bei allen Tumorarten eine MSI. Häufig tritt sie beispielsweise beim Lynch-Syndrom auf, dem etwa 15 – 20 % aller dMMR/MSI-Tumoren zugeschrieben werden können. Dabei handelt es sich um ein erbliches Tumorsyndrom mit Keimbahnmutationen von MMR-Genen, das schätzungsweise eines von 300 Individuen betrifft [Leclerc et al. 2021]. Bei dieser Personengruppe ist das Risiko für mehrere Krebsarten, insbesondere für das KRK und das Endometriumkarzinom, erhöht und die Tumoren können bereits im frühen Alter auftreten [Latham et al. 2018]. Bei sporadisch auftretenden Tumoren ist die MSI bei Endometriumkarzinomen oder Adenokarzinomen des Darms und Magens häufig, wohingegen sie bei T-Zell-Lymphomen, akuter myeloischer Leukämie

oder einem Uveamelanom kaum bis gar nicht auftritt. In Abbildung 2 ist eine Übersicht des Vorkommens von MSI in einer *Real-World*-Kohorte mit 26.237 ausgewerteten Proben dargestellt [Akagi et al. 2021, Bonneville et al. 2017, Fujimoto et al. 2020]. In einer Metaanalyse, in der 156 Studien mit Daten zu MSI und dMMR ausgewertet wurden, zeigte sich eine gewichtete MSI-Prävalenz von 14 % (95%-Konfidenzintervall 10 – 19) über alle Tumorarten und -stadien. Für die dMMR lag diese bei 16 % (95%-Konfidenzintervall 11 – 22) [Lorenzi et al. 2020].

Der Nachweis einer MSI kann für die Diagnose des Lynch-Syndroms sowie von Karzinomen mit MMR-Defizienz eingesetzt werden und findet sich unter anderem in den überarbeiteten Bethesda-Richtlinien wieder [Evrard et al. 2019, Umar et al. 2004].

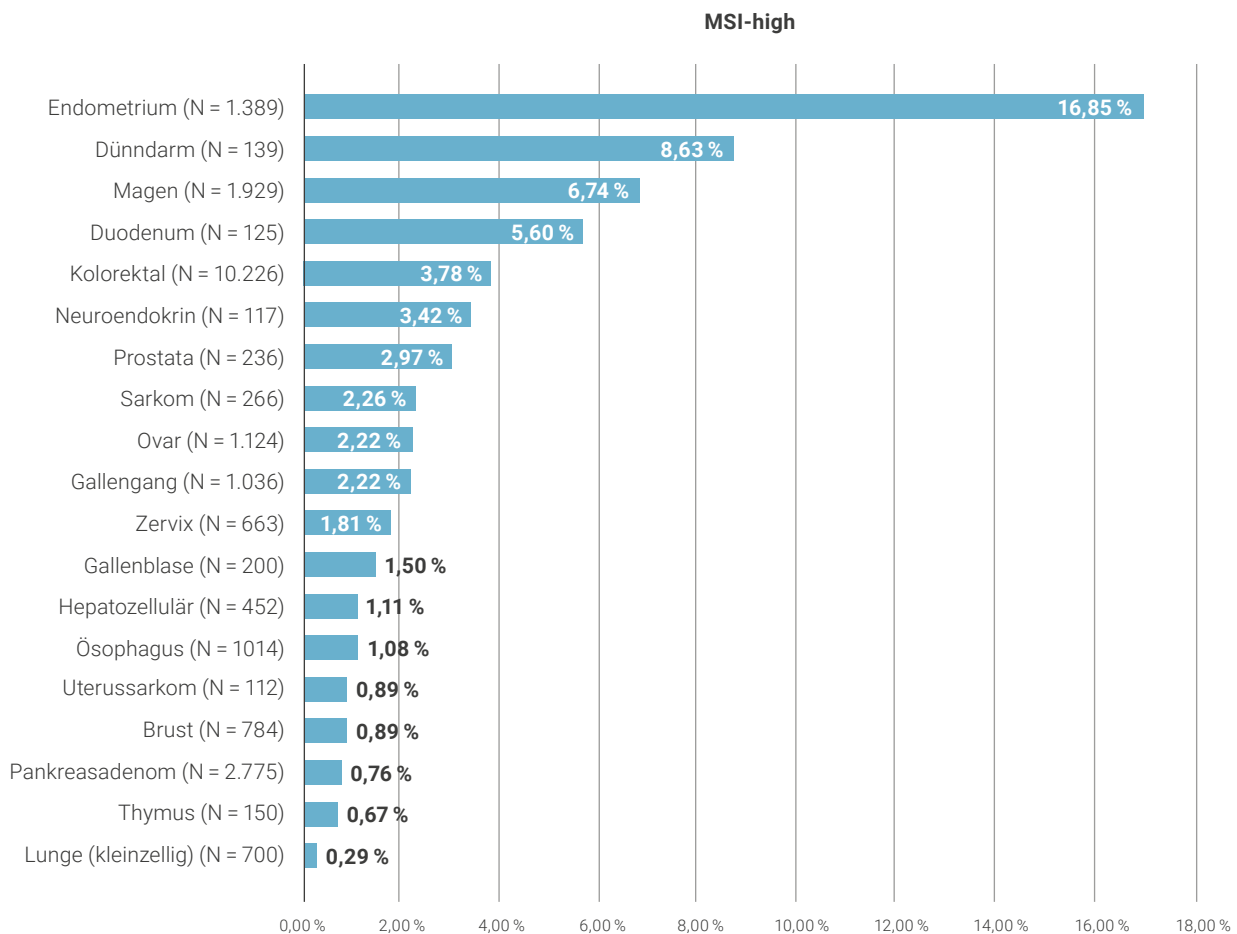


Abbildung 2: Anteil der MSI bei verschiedenen nicht resezierbaren oder metastasierten soliden Tumoren; modifiziert nach [Akagi et al. 2021]. MSI: Mikrosatelliteninstabilität.

3 DIAGNOSTIK DER MSI

Die Diagnose von MSI und dMMR kann durch den genetischen oder histologischen Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) bzw. Immunhistochemie (IHC) erfolgen. Für den Test auf MSI können verschiedene Multiplex-PCR-Panels eingesetzt werden. Die TumordNA wird dabei aus gefrorenem oder Formalin-fixiertem Paraffin-eingebettetem (FFPE-)Gewebe extrahiert, wobei ein Bereich mit hoher Zellularität (> 20 %) ausgewählt werden muss, um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden. Bei dem als Bethesda-Panel bekannten Referenzpanel kommen zwei Mononukleotidloci (*BAT-25* und *BAT-26*) und drei Dinukleotidloci (*D2S123*, *D5S346* und *D17S250*) zum Einsatz. Bei dem Pentaplex genannten Panel werden fünf Mononukleotidwiederholungen überprüft: *BAT-25*, *BAT-26*, *NR-21*, *NR-24* und *NR-27*. Eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) liegt dann vor, wenn mindestens zwei Loci eine Instabilität, d. h. eine Längenvariabilität, aufweisen [Evrard et al. 2019, Lorenzi et al. 2020].

Eine dMMR besteht, wenn mindestens eins der vier wichtigsten MMR-Gene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) nicht mehr exprimiert wird und das entsprechende Protein nach immunhistochemischer Färbung in den Kernen der Tumorzellen nicht mehr detektierbar ist, in den normalen Zellen jedoch weiterhin gefärbt bleibt (Abbildung 3). Da es sich bei den MMR-Komplexen um Heterodimere handelt und die Monomere schnell abgebaut werden, kann der Verlust eines Bindungspartners zur Degradation und somit einem mangelnden Nachweis des anderen Partners führen. Dabei ist zu beachten, dass dies jedoch nicht für alle MMR-Proteine zutrifft. So wird *PMS2* aus dem Heterodimerkomplex *PMS2-MLH1* nach Verlust seines Bindungspartners *MLH1* abgebaut. Fehlt hingegen *PMS2*, kann *MLH1* stattdessen auch mit *MSH3* dimerisieren und so der Degradation entgehen [Evrard et al. 2019].

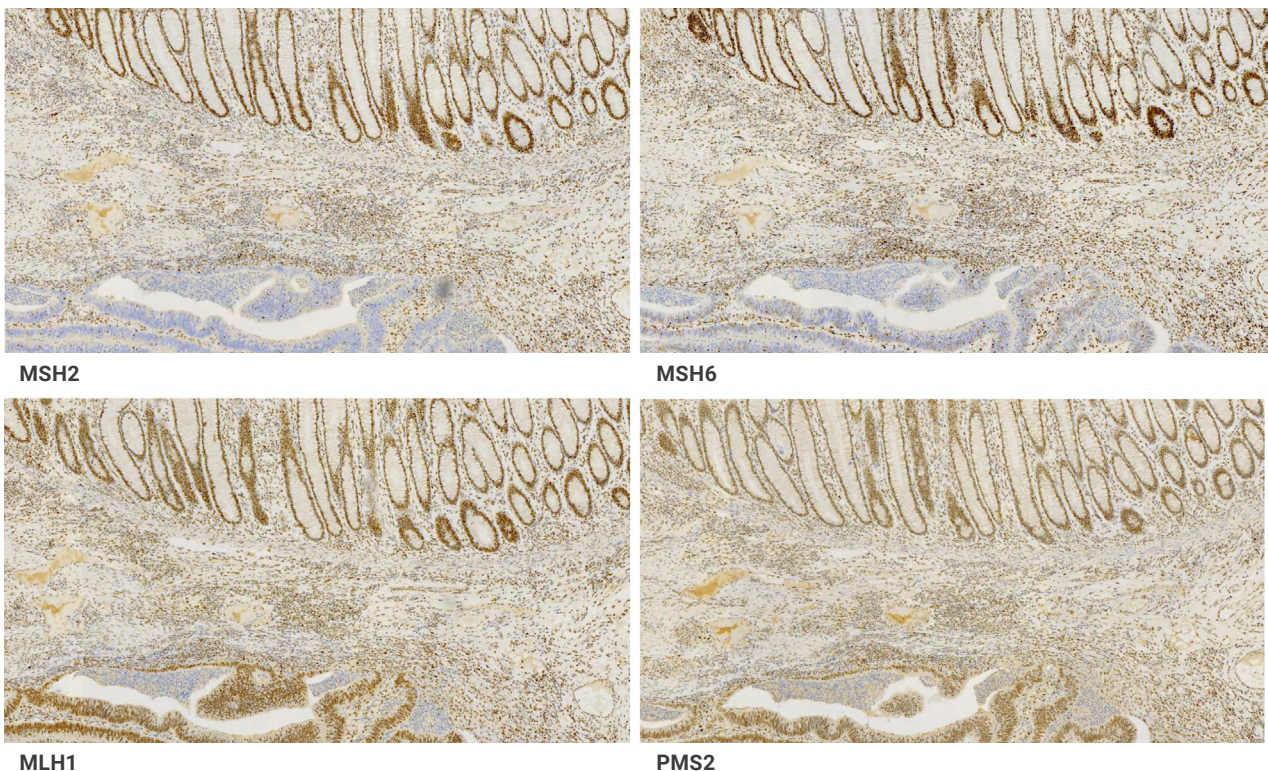


Abbildung 3: 54-jährige Lynch-Patientin. Das hier abgebildete kolorektale Karzinom (unterer Bereich der Bilder) zeigt immunhistochemisch einen Verlust der MMR-Proteine MSH2 und MSH6 bei erhaltener Expression für MLH1 und PMS2. Sowohl die Entzündungszelle als auch die normale Kolonschleimhaut (oberer Bereich der Bilder) sind positiv (braune Kolorierung) für alle vier MMR-Proteine und können als interne Positivkontrolle dienen. MLH: *MutL Homologue*; MMR: *Mismatch Repair*; MSH: *MutS Homologue*; PMS: *Postmeiotic Segregation Increased*. Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Timo Gaiser/Pathologie Universitätsmedizin Mannheim.

Vergleicht man die beiden Methoden, so kann basierend auf der Literatur festgestellt werden, dass in 1 – 10 % der Messungen die Ergebnisse der molekularen MSI-Analyse nicht mit dem MMR-Nachweis übereinstimmen, was genetische und methodische Gründe haben kann [Evrard et al. 2019]. Es kann zum Beispiel vorkommen, dass bestimmte Punktmutationen, die gemäß der MSI-Testung zu keiner funktionalen MMR führen, in einem mittels IHC nachweisbaren MMR-Protein resultieren [Evrard et al. 2019]. Weitere Gründe für unterschiedliche Ergebnisse sind das Vorliegen eines heterogenen Tumors (funktionale MMR/stabile Mikrosatelliten [MSS] und dMMR/MSI), Polymorphismen von BAT-25 und BAT-26, eine geringe Tumorzellrate (< 30 %) und inflammatorische Tumoren mit lymphozytenreichem Stroma, was die IHC-Interpretation erschwert [Guyot D’Asnieres De Salins et al. 2021].

Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität sind zwischen der PCR und IHC keine großen Unterschiede erkennbar. Beim MMR-Nachweis wird die Sensitivität mit 81 – 100 % und bei der Pentaplex-Panel-PCR zwischen 89 und 100 % angegeben. Bei der Spezifität stehen 80 – 92 % (MMR) gegenüber 79 – 100 % (Pentaplex). Lediglich das Bethesda-Panel weist mit 67 – 100 % bzw. 61 – 92 % tendenziell etwas schlechtere Resultate auf. Ein weiterer Vorteil des Pentaplex-Panels gegenüber dem Bethesda-Panel ist der Verzicht auf eine Kontrolle mit nicht tumorösem Gewebe [Evrard et al. 2019].

Für die MSI sind auch *Next-Generation-Sequencing*-(NGS-)basierte Methoden anwendbar. In einer Studie, in der 12.288 Tumorproben auf MSI untersucht wurden, konnte die MSI bei KRK und Endometriumkarzinom mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99,3 % nachgewiesen werden. Für 18 weitere untersuchte Tumortypen lagen diese bei 96,6 % bzw. 100 %. Die Ergebnisse zeigten zudem eine Übereinstimmung mit MSI-PCR und/oder MMR-IHC von 99,4 % [Midhha et al. 2017]. Ein ähnliches Resultat liefert eine Studie von Trabucco *et al.*, bei der die Übereinstimmung der NGS mit IHC 100 %, mit PCR 95 % und mit einer Kombination beider Methoden 97 % betrug [Trabucco et al. 2019]. Gegenüber den anderen Nachweismethoden zeigt NGS einige Vorteile. So können genomische Veränderungen sowie die Kopienanzahl von zahlreichen krebsbezogenen Genen detektiert werden, was die

Identifizierung von geeigneten zielgerichteten Therapien erleichtert. Außerdem kann die Tumormutationslast, d. h. die Anzahl an Mutationen pro kodierendem Bereich im Tumorgenom, bestimmt werden. Auch ist der Bedarf an Tumorgewebe geringer als bei den anderen Methoden [Eso et al. 2020]. Im Gegensatz zur günstigen und flächendeckend verfügbaren IHC oder PCR ist die NGS-Analyse bisher jedoch größtenteils nur an Universitäten oder größeren Zentren möglich [Ruschoff et al. 2021].

Da die Gewinnung passender Tumorproben für die MSI/dMMR-Testung manchmal problematisch ist, beispielsweise, wenn dies ein Risiko für den Patienten darstellt oder sich die Biopsieentnahme verzögert, kann die Analyse von zellfreier zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) als so genannte *Liquid Biopsy* einen Ausweg bieten. Die ctDNA kann aus dem Plasma gewonnen und mit einem NGS-Panel ausgewertet werden. In einer Studie, in der 1.145 Proben von insgesamt 40 verschiedenen Krebstypen untersucht und mit den Ergebnissen der Standardmethoden (PCR, IHC, NGS) verglichen wurden, zeigte sich eine Gesamtgenauigkeit der ctDNA-Analyse von 98,4 %. Die Übereinstimmung variierte jedoch zwischen den einzelnen Methoden (Abbildung 4). So zeigten 97,4 % der PCR- und 98,0 % der NGS-Ergebnisse das gleiche Resultat wie die ctDNA-Analyse, allerdings nur 83,0 % der IHC [Willis et al. 2019].

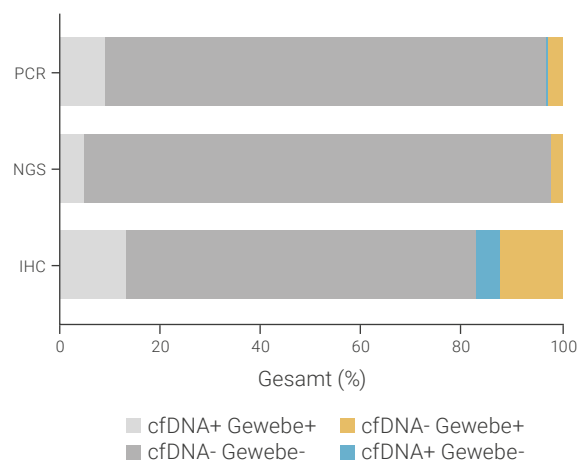


Abbildung 4: Übereinstimmung cfDNA-Analyse mit PCR, NGS und IHC; modifiziert nach [Willis et al. 2019]. cfDNA: zellfreie DNA; IHC: Immunhistochemie; NGS: *Next Generation Sequencing*; PCR: Polymerasekettenreaktion.

Eine weitere zukunftssträchtige Nachweismethode ist die Anwendung von *Deep-Learning*-Algorithmen. Dabei wird eine künstliche Intelligenz anhand von Bildern auf die eigenständige Erkennung der MMR-Färbung trainiert. So konnte in einer Studie bei der Auswertung der immunhistochemisch gefärbten Proben von 906 KRK-Patienten eine Spezifität von

58 % bei 99 % Sensitivität erzielt werden. Der Algorithmus wurde zuvor an 5.500 Proben aus vier Kohorten mit internationalem Ursprung trainiert. Die Autoren gehen davon aus, dass der Algorithmus mit besserer Qualität und erhöhter Anzahl an Proben optimiert und dessen Leistung weiter gesteigert werden kann [Echle et al. 2020].

4 THERAPEUTISCHE RELEVANZ DER MSI

Nachdem der Nachweis einer MSI erbracht worden ist, stellt sich die Frage, was für therapeutische Implikationen damit verbunden sein können. Bei einem KRK gehen eine schlechte Differenzierung und muzinöse Histologie, ausgeprägte Lymphozyteninfiltration und eine rechtsseitige Darmlokalisation häufig mit einer MSI einher. Bei einem KRK mit MSI ist die Prognose bei nodal-negativen Tumoren besser als bei kolorektalen Tumoren mit MSS; dieser Befund wird auch bei anderen Tumortypen vermutet [Baretti und Le 2018, Battaglin et al. 2018]. In der metastasierten Situation indes ist die Prognose vergleichsweise schlechter [Li et al. 2020]. So wurde in einer Studie zum metastasierten KRK mit 3.063 Teilnehmern der MMR- und *BRAF*-Mutationsstatus erhoben. Dabei zeigte sich, dass sowohl das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*; PFS) als auch das Gesamtüberleben (*Overall Survival*; OS) bei Patienten mit dMMR (6,2 Monate bzw. 13,6 Monate) signifikant schlechter war als bei Patienten mit funktionaler MMR (7,6 Monate bzw. 16,8 Monate). Diese schlechtere Prognose ist insbesondere dem Vorliegen einer *BRAF*^{V600E}-Mutation geschuldet, die bei etwa einem Drittel der dMMR-Tumoren vorkommt [Venderbosch et al. 2014].

Ähnlich sind die Daten zu Magentumoren. Bei Diagnose in einem frühen Stadium weisen MSI-Tumoren eine bessere Prognose sowie ein geringeres Risiko für Lymphknotenmetastasen auf als Tumoren mit MSS. Die Tumorlokalisation ist hierbei meist im Magenantrum [Baretti und Le 2018].

Hinsichtlich des Ansprechens auf Standardtherapien wie 5-Fluorouracil (5-FU) finden sich ebenfalls Unter-

schiede zwischen Tumoren mit MSI und MSS. Eine häufig beobachtete Eigenschaft von Tumoren mit MSI ist eine erhöhte Expression des Enzyms Thymidylatsynthase, welches Uridinmonophosphat in das für die DNA-Replikation benötigte Thymidinmonophosphat umwandelt. Die Thymidylatsynthase stellt ein Hauptziel einer 5-FU-Therapie dar. Eine erhöhte Thymidylatsynthase-Expression könnte daher mit dem bekannten schlechteren Ansprechen von KRK mit MSI auf eine 5-FU-basierte Chemotherapie assoziiert sein [Okon et al. 2006].

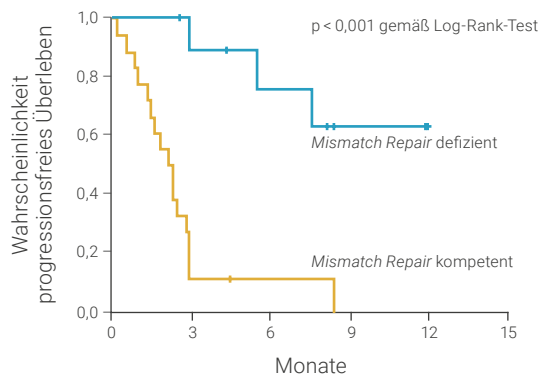
Ein weiterer Unterschied ist, dass Tumoren mit MSI in der Regel eine Immunzell-Mikroumgebung aufweisen, die deutlich mehr Typ1-T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen enthält als Tumoren mit MSS. Auch die Anzahl der Immunzellen ist stark erhöht und kann bei einigen Tumoren über die der neoplastischen Zellen hinausgehen. Ein Grund, weshalb dies nicht zur Zerstörung des Tumors führt, ist die Hochregulation von inhibitorischen Liganden, Rezeptoren und metabolischen Enzymen in den Tumorzellen, wodurch die Immunreaktion behindert wird. Zu diesen gehören unter anderem *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4* (CTLA-4), *Programmed Cell Death Protein-1* (PD-1), *Programmed Cell Death 1 Ligand 1* (PD-L1), *Lymphocyte Activation Gene 3* (LAG-3) und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), die sich in allen drei Bereichen (tumorinfiltrierende Leukozyten, Stroma und invasive Front) des Tumors finden lassen [Llosa et al. 2015].

Die hohe Expression der Immuncheckpointkomponenten ist auch ein Grund dafür, dass Tumoren mit MSI/dMMR oft ein stärkeres und länger andauerndes An-

sprechen auf Immuncheckpointinhibitoren aufweisen als Tumoren mit MSS [Barata et al. 2020, Zhao et al. 2019]. So wurde in einer Studie von Le et al. beim KRK nach Behandlung mit einem PD-1-Inhibitor neben einer niedrigeren Krankheitsprogression (10 % vs. 61 %) so-

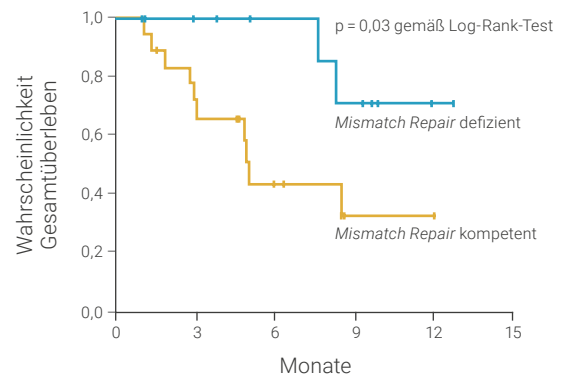
wohl eine höhere Ansprechrate (40 % vs. 0 %) als auch Krankheitskontrollrate (90 % vs. 11 %) bei Patienten mit dMMR im Vergleich zu Patienten mit funktionaler MMR nachgewiesen. Die Überlebensdaten sind in Abbildung 5 dargestellt [Le et al. 2015].

A) Progressionsfreies Überleben in Kohorten mit Kolorektalkarzinom



Anzahl unter Risiko		0	3	6	9	12	15
Mismatch Repair defizient	11	8	6	2	0	0	0
Mismatch Repair kompetent	21	2	1	0	0	0	0

B) Gesamtüberleben in Kohorten mit Kolorektalkarzinom



Anzahl unter Risiko		0	3	6	9	12	15
Mismatch Repair defizient	11	9	7	5	1	0	0
Mismatch Repair kompetent	21	12	5	1	1	0	0

Abbildung 5: Klinischer Nutzen einer PD-1-Inhibitorbehandlung in Abhängigkeit vom Mismatch-Repair-Status; modifiziert nach [Le et al. 2015]. PD-1: Programmed Cell Death Protein 1.

Ein ähnliches Ergebnis konnten Pietrantonio et al. in einer Metaanalyse von Patienten mit fortgeschrittenen Magenkarzinomen zeigen, bei der die Patienten mit MSI beim Vergleich von PD-1-Blockade vs. Chemotherapie einen signifikant höheren Überlebensvorteil

gegenüber Patienten mit MSS-Tumoren aufwiesen (Hazard Ratio 0,34 vs. 0,85) [Pietrantonio et al. 2021]. Eine Übersicht zu Ansprechraten und Überleben unter Immuncheckpointinhibition in Studien zu dMMR/MSI-Tumoren ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht von Studienergebnissen zur Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren bei dMMR/MSI-Tumoren; modifiziert nach [André et al. 2020, Kim et al. 2020, Marabelle et al. 2019, Zhao et al. 2019].

Autor/Jahr	Krebstyp	N	Protokoll	Ansprechrate	PFS	OS
Le DT, 2017	12 Tumoren mit dMMR	86	Pembrolizumab 10 mg/kg, q2w, 2 Jahre	ORR: 53 % DCR: 66 %	12-Monats-PFS: 64 % 24-Monats-PFS: 53 % mPFS: NR	12-Monats-OS: 76 % 24-Monats-OS: 64 % mOS: NR
Diaz LA, 2017	Mehrere Typen solider Tumoren	77	Pembrolizumab 200 mg, q3w, 35 Zyklen	ORR: 38 % DCR: 58 %	6-Monats-PFS: 45 % mPFS: 4,3 Monate	6-Monats-OS: 73 % mPFS: NR
Le D, 2018	dMMR/MSI-h KRK	63	Pembrolizumab 200 mg, q3w, 35 Zyklen	ORR: 28 % DCR: 51 %	6-Monats-PFS: 43 % 12-Monats-PFS: 41 % mPFS: 4,1 Monate	6-Monats-OS: 87 % 12-Monats-OS: 76 % mPFS: NR
Marabelle A, 2019	27 Nicht-KRK-Tumoren mit dMMR/MSI-h	233	Pembrolizumab 200 mg, q3w, 35 Zyklen	ORR: 34,3 %	12-Monats-PFS: 33,9 % 24-Monats-PFS: 29,3 % mPFS: 4,1 Monate	12-Monats-OS: 60,7 % 24-Monats-OS: 48,9 % mOS: 23,5 Monate

Autor/Jahr	Krebstyp	N	Protokoll	Ansprechrate	PFS	OS
André T, 2020	dMMR/MSI-h mKRK	307	Pembrolizumab 200 mg, q3w, 35 Zyklen	ORR: 43,8 %	12-Monats-PFS: 55,3 % 24-Monats-PFS: 48,3 % mPFS: 16,5 Monate	mOS: NR
Overman MJ, 2017	dMMR/MSI-h mKRK	74	Nivolumab 3 mg/kg, q2w, bis PD	ORR: 31 % DCR: 69 % (≥ 12 Wochen)	12-Monats-PFS: 50 % mPFS: 14,3 Monate	12-Monats-OS: 73 % mOS: NR
Overman MJ, 2018	dMMR/MSI-h mKRK	119	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg, q3w, 4 Dosen, gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg, q2w, bis PD	ORR: 55 % DCR: 80 %	9-Monats-PFS: 76 % 12-Monats-PFS: 71 % mPFS: NR	9-Monats-OS: 87 % 12-Monats-OS: 85 % mPFS: NR
Lenz H-J, 2018	dMMR/MSI-h mKRK	45	Nivolumab 3 mg/kg, q2w + Ipilimumab 1 mg/kg, q6w bis PD (als Erstlinien- behandlung)	ORR: 60 % DCR: 84 %	12-Monats-PFS: 78 % mPFS: NR	12-Monats-OS: 83 % mOS: NR
Chalabi M, 2018	dMMR CC im Frühstadium	7	Nivolumab 3 mg/kg, d1, d15 + Ipilimumab 1 mg/kg d1	mPR: 100 %	NA	NA
Kim JH, 2020	mKRK	33 (21 mit MSI-h)	Avelumab 10 mg/kg, q2w	ORR 28,6 % DCR 90,5 % (MSI-h-Patienten)	12-Monats-PFS: 47,6 % mPFS: 8,1 Monate (MSI-h-Patienten)	12-Monats-OS: 76,2 % mOS: NR (MSI-h-Patienten)

CC: Kolonkarzinom; d1: Tag 1; DCR: Krankheitskontrollrate; dMMR: defiziente *Mismatch Repair*; (m)KRK: (metastasiertes) Kolorektal-
karzinom; (m)PFS: (medianes) progressionsfreies Überleben; (m)OS: (medianes) Gesamtüberleben; MSI(-h): (hohe) Mikrosatelliten-
instabilität; NA: nicht angegeben; NR: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PD: Progression; (m)PR: (mediane) Teilremission;
q2/3/6w: alle 2/3/6 Wochen.

5 AKTUELLE BEHANDLUNGSOPTIONEN BEI MSI-H/dMMR

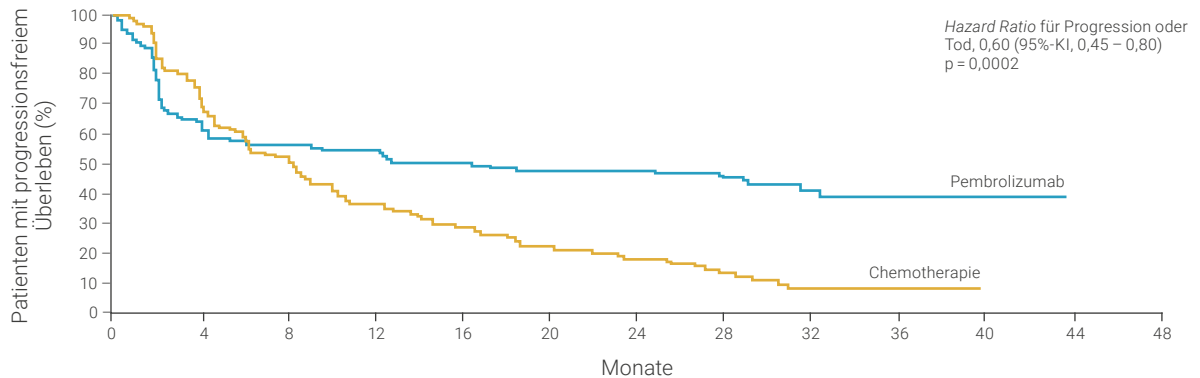
Da die MSI/dMMR-Tumoren ein gutes Ansprechen auf Immuncheckpointinhibitoren zeigen, sind diese bei einigen Tumortypen bereits zugelassen. Zu den aktuell (Stand Mai 2022) zur Therapie des metastasierenden MSI-h/dMMR-KRK zugelassenen Wirkstoffen gehören die gegen PD-1 gerichteten monoklonalen Antikörper Pembrolizumab für die Erstlinienbehandlung und – nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie – Nivolumab in Kombination mit dem gegen CTLA-4 gerichteten monoklonalen Antikörper Ipilimumab. Für Pembrolizumab zeigte die groß angelegte Phase-II-Studie Keynote-158 zu MSI-h/dMMR-Tumoren mit verschiedenen Tumorlokalisationen die Relevanz des Biomarkers MSI-h/dMMR für die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren unabhängig von der Tumorlokalisation. Darauf basierend wurde die Zulassung als Monotherapie bei Patienten mit folgenden

Indikationen erweitert (Stand Mai 2022): fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, sowie nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie [European Commission 2022]. Der ebenfalls gegen PD-1 gerichtete monoklonale Antikörper Dostarlimab kann beim fortgeschrittenen oder rezidierten MSI-h/dMMR-Endometriumkarzinom, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist, eingesetzt werden, wo er ebenso eine gute Ansprechrate zeigen konnte [Oaknin et al. 2020].

5.1 KOLOREKTALKARZINOM

In der offenen Phase-III-Studie Keynote-177, die am 21.01.2021 zur Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinie geführt hat, wurden 307 Patienten untersucht. Diese wurden 1:1 für die Therapie mit 200 mg Pembrolizumab alle drei Wochen oder zur Behandlung mit 5-FU-basierter Chemotherapie mit oder ohne Gabe von Bevacizumab oder Cetuximab alle zwei Wochen randomisiert. Als primäre Endpunkte dienten das PFS sowie das OS. Nach einem medianen Follow-up von 32,4 Monaten lag das mediane PFS in der Pembrolizumabkohorte bei 16,5 Monaten. Nach zwölf Monaten wiesen 55,3 % und nach 24 Monaten 48,3 % der Patienten keine Progression auf. In der Chemotherapiekohorte betrug das mediane PFS 8,2 Monate und es waren nach zwölf Monaten 37,3 % sowie nach 24 Monaten 18,6 % der Patienten progressionsfrei (Abbildung 6) [André et al. 2020]. Das mediane OS betrug in der Chemotherapiekohorte

36,7 Monate, während es unter Pembrolizumab nicht erreicht wurde. Dort lag die Überlebensrate nach 36 Monaten bei 61 %, wobei aufgrund des Cross-over-Designs insgesamt 60 % der Patienten in der Chemotherapiekohorte im Verlauf der Studie auch Pembrolizumab erhielten [André et al. 2021b]. Die Gesamtansprechrate (ORR) unter Pembrolizumab betrug 43,8 % und unter Chemotherapie 33,1 %, wobei ein Ansprechen nach 24 Monaten unter Pembrolizumab noch bei 83 % und unter Chemotherapie bei 35 % beobachtet werden konnte. Unter Pembrolizumab erreichten 11,1 % der Patienten eine Komplettremission im Vergleich zu 3,9 % unter Chemotherapie. Die Rate von behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen lag bei 80 % in der Pembrolizumabgruppe und somit unter der Chemotherapiekohorte mit 99 %. Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder höher traten bei 22 % der Patienten unter Pembrolizumab und 66 % der Patienten unter Chemotherapie auf [André et al. 2020].



Anzahl unter Risiko	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapie	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben unter Pembrolizumab vs. Chemotherapie; modifiziert nach [André et al. 2020]. KI: Konfidenzintervall.

Die Zulassungserweiterung von Pembrolizumab nach einer vorherigen fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapie erfolgte auf Grundlage der Keynote-164-Studie. In dieser offenen Phase-II-Studie zum vorbehandelten nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten KRK mit MSI und/oder dMMR wurde das Ansprechen der intravenösen Pembrolizumab-Monotherapie untersucht. Abhängig von der Anzahl an vorherigen Therapien wurden die

124 Patienten in zwei Kohorten eingeteilt: Kohorte A (n = 61) mit mindestens zwei Vortherapien und Kohorte B (n = 63) mit mindestens einer Vortherapie. Die ORR betrug dabei 33 % in beiden Kohorten und die Krankheitskontrollrate lag in Kohorte A bei 51 % und bei 57 % in Kohorte B. Das mediane PFS betrug 2,3 bzw. 4,1 Monate und das mediane OS 31,4 Monate bzw. wurde in Kohorte B bis zum Ende der Studie nicht erreicht [Le et al. 2019].

Für die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für das metastasierte KRK mit MMR oder MSI-h nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie wurden in einer Phase-II-Studie (CheckMate-142) 119 Patienten, die eine dMMR/MSI-h aufwiesen, untersucht. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates und wurde von 54,6 % der Patienten erreicht. Davon hatten 3,4 % eine Komplettremission und 51,3 % eine Teilremission. Eine Krankheitskontrolle von mindestens zwölf Wochen konnten 80 % der Teilnehmer erzielen [Overman et al. 2018]. Die Überlebensdaten

wurden im Jahr 2021 präsentiert und zeigten nach 48 Monaten eine mediane OS-Rate von 70,5 % sowie ein medianes PFS von 53 % (Abbildung 7). Nach einem Follow-up von durchschnittlich 50,9 Monaten steigerte sich zudem die objektive Ansprechrates auf 65 % und die Rate der Komplettremissionen auf 13 % [André et al. 2021a]. Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder höher betrafen etwa ein Drittel der Patienten. Bei den behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen traten Diarrhö (22 %), Fatigue (18 %) und Pruritus (17 %) am häufigsten auf [Overman et al. 2018].

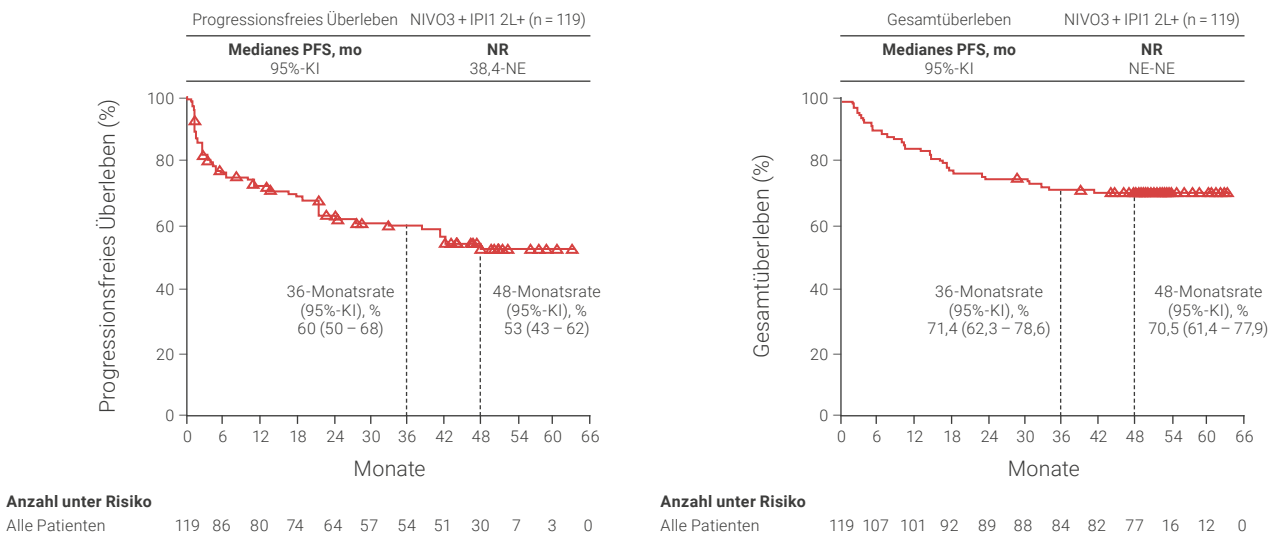


Abbildung 7: PFS und OS unter Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab; modifiziert nach [André et al. 2021a]. 2L+: Zweitlinie oder höher; IPI1: Ipilimumab 1 mg/kg; KI: Konfidenzintervall; mo: Monate; NE: nicht auswertbar; NIV03: Nivolumab 3 mg/kg; NR: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben.

5.2 ENDOMETRIUMKARZINOM

Der PD-1-Inhibitor Dostarlimab hat eine bedingte Zulassung (Stand Mai 2022) für die Monotherapie des rezidierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progressiv ist, erhalten. In der zulassungsrelevanten Phase-I-Studie (GARNET) wurden 129 Patientinnen mit dMMR/MSI-h bis zur Krankheitsprogression mit Dostarlimab behandelt und auf die primären Endpunkte objektive Ansprechrates und Ansprechdauer untersucht. In der Interimsanalyse, die Daten bis zum 01.03.2020 berücksichtigt, betrug die Ansprechrates 43,5 %, wovon 10,2 % der Patientinnen eine Komplettremission und 33,3 % eine Teilremission erreichen konnten. 89,4 %

dieser Patientinnen sprachen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten weiterhin auf die Therapie an. Die Veränderung der Läsionsgröße ist in Abbildung 8 dargestellt. In der Vergleichsgruppe mit funktionaler MMR/MSS wurde eine Ansprechrates von 14,1 % mit 1,9 % Komplettremission und 12,2 % Teilremission beobachtet. Unter den Patientinnen mit dMMR/MSI-h, die im Mittel mindestens 13,5 Monate Follow-up nachweisen konnten, betrug das mediane PFS 12,2 Monate. Das mediane OS wurde in dieser Population nicht erreicht. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse traten bei 63,8 % der Patientinnen auf, wobei Diarrhö (16,3 %), Asthenie (14,0 %) und Fatigue (13,2 %) die häufigsten darstellten. 13,2 % der unerwünschten Ereignisse waren von Grad 3 oder höher [Oaknin et al. 2022].

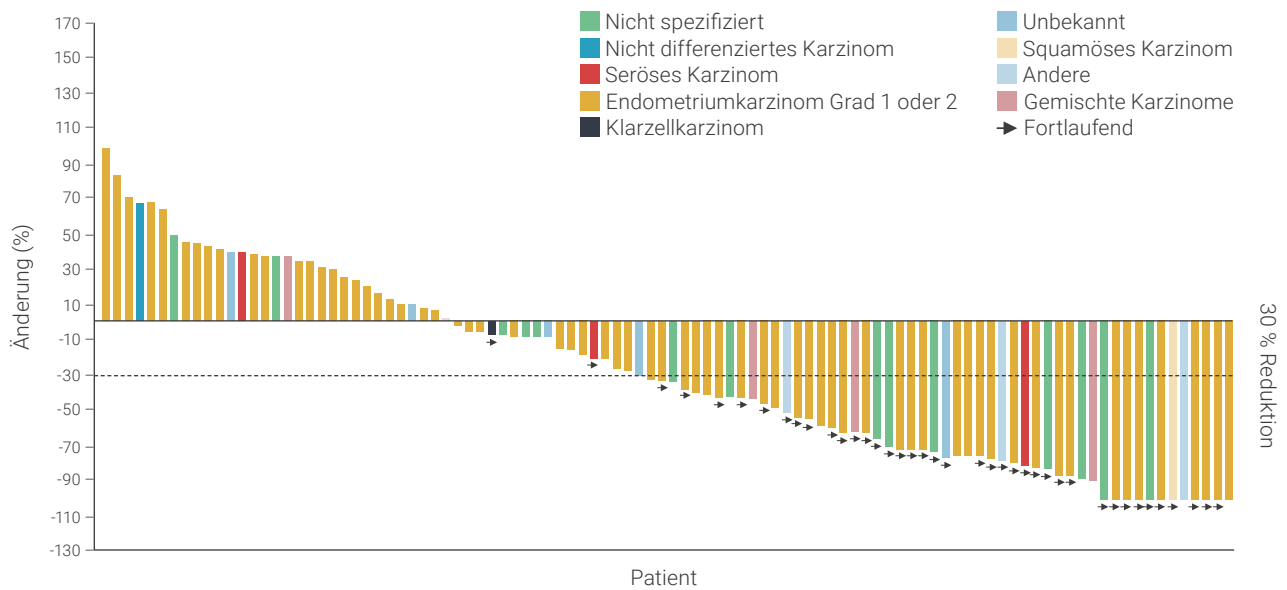


Abbildung 8: Veränderung der Läsionsgröße unter Dostarlimabtherapie bei dMMR/MSI-Endometriumkarzinomen; modifiziert nach [Oaknin et al. 2022]. dMMR: defiziente *Mismatch Repair*; MSI: Mikrosatelliteninstabilität.

Die Zulassung von Pembrolizumab beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie basiert auf der Phase-II-Studie Keynote-158 zu verschiedenen soliden Tumorentitäten mit MSI-h/dMMR. Unter Pembrolizumab konnte bei 49 Patientinnen mit Endometriumkarzinom eine ORR von 57,1 % und ein medianes PFS von 25,7 Monaten beobachtet werden. Die Endpunkte medianes Gesamtüberleben und mediane Ansprechdauer wurden bis zum Studienende nicht erreicht [Marabelle et al. 2019].

5.3 MAGEN-, BILIÄRES UND DÜNNDARM-KARZINOM

In derselben Phase-II-Studie wurden unter anderem auch Tumoren des Magens, Dünndarms und des Gallengangs untersucht. Unter Pembrolizumabtherapie zeigten sich dabei jeweils ORR von 45,8 %, 42,1 % und 40,9 %. Ein ähnlicher Trend konnte auch beim medianen PFS beobachtet werden, das beim Magenkarzinom 11,0 Monate, beim Dünndarmkarzinom 9,2 Monate und beim Gallengangskarzinom 4,2 Monate betrug. Das mediane OS wurde bis zum Ende der Studie nur bei Patienten mit Gallengangskarzinom erreicht (24,3 Monate), die mediane Ansprechdauer wurde bei keiner Tumorentität erreicht [Marabelle et al. 2019].

6 AUSBLICK AUF NEUE THERAPIEN

Bisher ist die Auswahl der zugelassenen Therapieoptionen mit Immuncheckpointinhibitoren noch begrenzt. Dies kann sich mit der Beantragung einer Zulassungserweiterung für die Indikation Tumoren mit dMMR/MSI von vorhandenen Substanzen, die bereits für andere Indikationen zugelassen wurden, jedoch rasch ändern. So wurde der gegen PD-L1 gerichtete Antikörper Avelumab in einer Phase-II-Studie für die

Therapie von vorbehandeltem metastasiertem oder nicht resezierbarem KKR mit dMMR/MSI-h getestet, wobei eine ORR von 28,6 % mit einem mittleren PFS von 8,1 Monaten erreicht wurde. Nach zwölf Monaten lag die OS-Rate bei 76,2 % und die PFS-Rate bei 47,6 %. Avelumab erzielte somit eine mit Pembrolizumab oder Nivolumab vergleichbare Wirksamkeit [Kim et al. 2020].

Auch Kombinationsbehandlungen von PD-1-Inhibitoren mit anderen Immuncheckpointinhibitoren werden zurzeit untersucht. Dazu gehört beispielsweise die Kombination von Nivolumab mit dem LAG-3-Antikörper Relatlimab, die bei PD-(L)1-refraktären/resistenten soliden Tumoren mit MSI in einer Phase-II-Studie erprobt wird (NCT03607890). Untersucht werden dabei sowohl die Ko-Administration als auch eine sequenzielle Anwendung [Le 2022].

Kleinere Studien, die die präoperative Gabe von Checkpointinhibitoren bei MSI-Tumoren untersucht haben, berichten darüber hinaus über eine hohe Rate an pathologischen Komplettremissionen nach teils sehr kurzen Therapiephasen, so dass sich hier möglicherweise in der Zukunft Studienkonzepte ergeben, die ein organerhaltendes Vorgehen bei lokalisierten MSI-Tumoren untersuchen. Die neoadjuvante Anwendung des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab bei fortgeschrittenen dMMR/MSI-Tumoren des Kolons, Rektums, Pankreas und Endometriums mit hohem Risiko ist Gegenstand einer Phase-II-Studie und resultierte bisher in einer pathologischen Komplettremissionsrate von 69 % bei Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterzogen [Ludford et al. 2021]. Bei neoadjuvanter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim nicht metastasierten Kolonkarzinom wurde in einer Phase-II-Studie (NICHE) nach vier Wochen eine pathologische Komplettremission bei 60 % der Patienten mit MSI-h erzielt, während bei MSS-Tumoren bei 27 % (4 von 15 Patienten) nur eine pathologische Remission vorlag. Davon waren drei *Major Pathological Responses*, eine partielle Remission, jedoch keine pathologische Komplettremission [Chalabi et al. 2020]. Die sechsmonatige neoadjuvante

Behandlung des dMMR-Rektumkarzinoms im Stadium II oder III mit dem PD-1-Antikörper Dostarlimab führte in einer laufenden Phase-II-Studie (NCT04165772) zu einer klinischen kompletten Ansprechrate von 100 %. Bisher trat – nach einer allerdings noch kurzen Nachbeobachtungszeit – kein lokaler „*Re-Growth*“ auf [Cercek et al. 2022].

Checkpointinhibitoren werden mittlerweile auch postoperativ in Phase-III-Studien untersucht. So prüft die Phase-III-Studie ATOMIC die Kombination von Folsäure, 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX) mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab als adjuvante Therapie im Stadium III des Kolonkarzinoms [Sinicrope et al. 2019].

In der laufenden INFINITY-Studie (NCT04817826) wird die Kombination des CTLA-4-Antikörpers Tremelimumab mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab als neoadjuvante oder potenziell definitive Therapie bei resezierbaren Magenkarzinomen und Tumoren des gastroösophagealen Übergangs im Frühstadium, die eine dMMR/MSI-h aufweisen, untersucht. Primäre Endpunkte der Phase-II-Studie sind die pathologische Komplettremission und negativer ctDNA-Status sowie die Komplettremissionsrate nach zwei Jahren [Raimondi et al. 2021].

Der für die Therapie des Endometriumkarzinoms mit MSI/dMMR bereits zugelassene Wirkstoff Dostarlimab wird in der laufenden Phase-III-Studie RUBY (NCT03981796) in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) beim rezidierten oder primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom mit Placebo plus Carboplatin und Paclitaxel verglichen [Markham 2021].

7 FAZIT

Durch ein defektes *Mismatch*-Reparatursystem kommt es zur Instabilität von kurzen sich wiederholenden DNA-Motiven, den Mikrosatelliten. Diese können mittels immunhistochemischer oder genetischer Methoden (PCR, NGS) nachgewiesen werden und haben für einige Tumortypen eine bedeutsame therapeutische Relevanz. Besonders häufig sind gastrointestinale Tumoren und Endometriumkarzinome von dMMR/MSI betroffen und diese Entitäten sprechen gut auf eine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren an. Aktuell sind vier dieser Inhibi-

toren explizit für den Einsatz bei den genannten Karzinomen ausgewiesen. Weitere Studien, die sich hauptsächlich auf die Inhibition von PD-1/PD-L1 fokussieren, untersuchen die Anwendung bei weiteren Tumorentitäten und/oder die Anwendung in Kombination mit zusätzlichen Therapien. Durch die sich weiterentwickelnde Diagnostik der MSI und die Möglichkeit der Immuncheckpointinhibition hat sich die Prognose einiger Karzinome deutlich verbessert. Eine zusammenfassende Übersicht des Themas ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Empfehlungen und klinische sowie diagnostische Implikationen der dMMR/MSI-Testung; modifiziert nach [European Commission 2022, Ruschoff et al. 2021].

Empfehlungen	
NCCN (Version 2.2021)	• „ <i>Universal Testing</i> “ (MMR oder MSI) bei Erstdiagnose eines KRK
NICE (2016/2020)	• MSI oder dMMR-IHC bei Erstdiagnose (bei KRK und EK)
ISGyP (USCAP 2021)	• Alle EK (molekulare Klassifikation: POLE, dMMR, p53)
ESMO (2019)	• MSI-Status bereits bei erstem multidisziplinärem Tumorboard vorlegen
S3-Leitlinien (EK 2018; KRK 2019)	• Nach Bethesda-Kriterien; KRK: dMMR/MSI vor Therapieeinleitung (zusammen mit K/N-RAS, BRAF)
Klinische Bedeutung („P-P-P“)	
Prädisposition (Lynch-Syndrom)	• <i>Bethesda-Kriterien nicht sensitiv genug: ca. 1/3 aller Lynch-Fälle über 60 Jahre: Testung unabhängig von Alter und Tumorstadium</i>
Prognose	• <i>KRK: im Stadium II/III günstiger; bei EK und MK generell günstiger: Insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten berücksichtigen</i>
Prädiktion	
Ansprechen auf Chemotherapie	• <i>Fraglich bei 5-FU-basierter Therapie (KRK, EK, MK)</i> • <i>Kein Benefit von 5-FU bei KRK im Stadium II</i>
ICI-Therapie	• <i>Gesicherte Wirksamkeit von ICI-Therapie im Stadium IV</i> • <i>Erstlinientherapie metastasiertes KRK: Pembrolizumab;</i> • <i>Zweitlinientherapie metastasiertes KRK: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab;</i> • <i>Zweitlinientherapie nicht resezierbares oder metastasierendes KRK: Pembrolizumab;</i> • <i>Zweitlinientherapie metastasiertes EK: Dostarlimab;</i> • <i>Zweitlinientherapie fortgeschrittenes oder metastasierendes EK: Pembrolizumab;</i> • <i>Zweitlinientherapie nicht resezierbares oder metastasierendes MK, Dünndarm- oder biliäres Karzinom: Pembrolizumab</i>
Diagnostik	
Methoden	• <i>IHC: bevorzugte Testmethode nach ESMO- und ISGyP-Empfehlung (bei 2-Marker-Ansatz und Ausfall eines Markers: Reflextestung des Bindungspartners)</i> • <i>IHC: breit verfügbar; Beurteilung kleinster Partikel und Heterogenität (in situ)</i> • <i>PCR/NGS: spezialisierte Zentren und spezielle Materialanforderungen (bei Heterogenität: Risiko falsch negativ)</i>
Biopsie (Bx) vs. Resektat (Rx) Zeit- und Kostenaufwand	• <i>Bx > Rx: Probenqualität bei Bx oft besser; Rx: Risiko fixationsbedingte Färbeartefakte</i> • <i>Test < 24 h: IHC etablierter Bestandteil des Routineworkflows; PCR (Idylla-Test)</i> • <i>NGS: zeit- und kostenintensiv (spezielle Zentren und Indikationsstellung)</i> • <i>Testung bei Primärdiagnostik im ambulanten Bereich: finanziert</i> • <i>Stationärer Bereich: Testalgorithmus am kosteneffektivsten</i>

5-FU: 5-Fluorouracil; dMMR: defiziente *Mismatch Repair*; EK: Endometriumkarzinom; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; h: Stunden; ICI: Immuncheckpointinhibitor; IHC: Immunhistochemie; ISGyP: *International Society of Gynecological Pathologists*; KRK: kolorektales Karzinom; MK: Magenkarzinom; MMR: *Mismatch Repair*; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; NGS: *Next Generation Sequencing*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PCR: Polymerasekettenreaktion; POLE: DNA-Polymerase Epsilon; USCAP: *United States and Canadian Academy of Pathology*.

8 LITERATUR

- Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al.** Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 2021;112(3):1105–13
- André T, Lonardi S, Wong KYM, 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; Abstract number SO-27. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021, virtual 2021a
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al.** Final overall survival for the phase 3 KN177 study: pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-h/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2021, virtual 2021b
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al.** Pembrolizumab in microsatellite-Instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207–18
- Barata P, Agarwal N, Nussenzveig R, et al.** Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with microsatellite instability high (MSI-H) detected by circulating tumor DNA. *J Immunother Cancer* 2020;8(2)
- Baretti M, Le DT.** DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* 2018;189:45–62
- Battaglin F, Naseem M, Lenz H-J, et al.** Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018;16(11):735–45
- Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al.** Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *Precis Oncol* 2017; 10.1200/PO.17.00073
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al.** PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022; 10.1056/NEJMoa2201445
- Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al.** Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566–76
- de la Chapelle A.** Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003;349(3):209–10
- Echle A, Grabsch HI, Quirke P, et al.** Clinical-grade detection of microsatellite instability in colorectal tumors by deep learning. *Gastroenterology* 2020;159(4):1406–16 e11
- Ellegren H.** Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nat Rev Genet* 2004;5(6):435–45
- Eso Y, Shimizu T, Takeda H, et al.** Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol* 2020;55(1):15–26
- European Commission.** Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels INN-Pembrolizumab. 2022. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220425155593/anx_155593_de.pdf, abgerufen am: 02.05.2022
- Evrard C, Tachon G, Randrian V, et al.** Microsatellite instability: diagnosis, heterogeneity, discordance, and clinical impact in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(10)
- Fujimoto A, Fujita M, Hasegawa T, et al.** Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types. *Genome Res* 2020; 10.1101/gr.255026.119
- Guyot D'Asnieres De Salins A, Tachon G, Cohen R, et al.** Discordance between immunochemistry of mismatch repair proteins and molecular testing of microsatellite instability in colorectal cancer. *ESMO Open* 2021;6(3):100120
- Kim JH, Kim SY, Baek JY, et al.** A phase II study of avelumab monotherapy in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high or POLE-mutated metastatic or unresectable colorectal cancer. *Cancer Res Treat* 2020;52(4):1135–44
- Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al.** Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol* 2018;37(4):286–95
- Le D.** Phase 2 study of nivolumab and relatlimab in advanced mismatch repair deficient cancers resistant to prior PD-(L)1 inhibitor. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03607890>, abgerufen am: 02.02.2022
- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al.** Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2019;38(1):11–9
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al.** PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20
- Leclerc J, Vermaut C, Buisine MP.** Diagnosis of Lynch syndrome and strategies to distinguish Lynch-related tumors from sporadic MSI/dMMR tumors. *Cancers (Basel)* 2021;13(3)
- Li K, Luo H, Huang L, et al.** Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020;20:16
- Liosa NL, Cruise M, Tam A, et al.** The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5(1):43–51
- Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al.** Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review. *Journal of Oncology* 2020;2020:1–17
- Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al.** 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(8):1232–43
- Ludford K, Raghav K, Blum Murphy M, et al.** Neoadjuvant pembrolizumab in localized MSI-H/dMMR solid tumors. ESMO 2021 presentation, virtual, 21.09.2021
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al.** Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;38(1):1–10
- Markham A.** Dostarlimab: first approval. *Drugs* 2021;81(10):1213–9
- Middha S, Zhang L, Nafa K, et al.** Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precision Oncology* 2017; 10.1200/PO.17.00084
- Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al.** Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022;10(1)
- Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al.** Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1766–72
- Okon K, Klimkowska A, Wojcik P, et al.** High thymidylate synthase expression is typical for sporadic MSI-H colorectal carcinoma. *Pol J Pathol* 2006;57(1):29–33
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KJM, et al.** Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773–9
- Pecina-Slaus N, Kafka A, Salamon I, et al.** Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *Front Mol Biosci* 2020;7:122

- Pietrantonio F**, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(1):100036
- Raimondi A**, Palermo F, Prisciandaro M, et al. Tremelimumab and durvalumab combination for the non-operative management (NOM) of microsatellite instability (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: the multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II INFINITY study. *Cancers (Basel)* 2021;13(11)
- Ruschoff J**, Baretton G, Blaker H, et al. MSI-Testung: Was ist neu? Was ist zu beachten? *Pathologe* 2021;42(4):414 – 23
- Sinicropo FA**, Ou F-S, Zemla T, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer and deficient mismatch repair (ATOMIC, Alliance A021502). 2019 ASCO Annual Meeting I, Chicago
- Trabucco SE**, Gowen K, Maund SL, et al. A novel next-generation sequencing approach to detecting microsatellite instability and pan-tumor characterization of 1000 microsatellite instability-high cases in 67,000 patient samples. *J Mol Diagn* 2019;21(6):1053 – 66
- Umar A**, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261 – 8
- 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 – 30
- Willis J**, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25(23):7035 – 45
- Yamamoto H**, Watanabe Y, Maehata T, et al. Microsatellite instability in cancer: a novel landscape for diagnostic and therapeutic approach. *Arch Toxicol* 2020;94(10):3349 – 57
- Zhao P**, Li L, Jiang X, et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):54



<https://cmemedipoint.de/onkologie/immuncheckpoint-inhibition/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zu Mikrosatelliten ist falsch?

- a) Mikrosatelliten weisen eine Länge von einem bis etwa sechs Nukleotiden auf.
- b) Mikrosatelliten können in kodierenden und nicht-kodierenden Regionen vorhanden sein.
- c) Mikrosatelliten weisen generell eine höhere Mutationsrate als andere DNA-Bereiche auf.
- d) Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet die Sequenzveränderung von Mikrosatelliten.
- e) Tumoren mit MSI sprechen gut auf Immuncheckpointinhibitoren an.

2. Welches Gen kodiert nicht für ein Protein, das zu den hauptverantwortlichen Mismatch-Repair (MMR)-Proteinen gehört?

- a) PMS1 (Postmeiotic Segregation Increased 1)
- b) PMS2 (Postmeiotic Segregation Increased 2)
- c) MLH1 (MutL Homologue 1)
- d) MSH2 (MutS Homologue 2)
- e) MSH6 (MutS Homologue 6)

3. Die Häufigkeit des Auftretens einer defizienten MMR (dMMR) oder MSI unterscheidet sich zwischen verschiedenen Tumoren. Welcher Anteil aller dMMR/MSI-Tumoren tritt im Rahmen des Lynch-Syndroms auf?

- a) 1 – 5 %
- b) 5 – 10 %
- c) 10 – 15 %
- d) 15 – 20 %
- e) 20 – 25 %

4. Was ist keine geeignete Nachweismethode für MSI oder dMMR?

- a) Genetischer Nachweis mittels Multiplex-Polymerasekettenreaktion aus Tumorgewebeproben
- b) Histologischer Nachweis durch immunhistochemische Färbung von Tumorgewebeproben

- c) Histologischer Nachweis mittels Massenspektrometrie aus Tumorgewebeproben
- d) Genetischer Nachweis mittels Next Generation Sequencing (NGS) aus Tumorgewebeproben
- e) Genetischer Nachweis mittels NGS aus zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA)

5. Welches ist keine Eigenschaft, die beim Kolorektalkarzinom (KRK) häufig mit einer MSI einhergeht?

- a) Zentrale Ulzeration mit kraterartig aufgeworfenen Rändern
- b) Schlechte Differenzierung
- c) Muzinöse Histologie
- d) Ausgeprägte Lymphozyteninfiltration
- e) Rechtsseitige Darmlokalisation

6. Welche Aussage zur therapeutischen Relevanz von dMMR/MSI ist richtig?

- a) Bei einem KRK mit MSI ist die Prognose bei nodal-negativen Tumoren schlechter als bei kolorektalen Tumoren mit stabilen Mikrosatelliten (MSS).
- b) Beim metastasierten KRK ist die Prognose insbesondere dem Vorliegen einer BRAF^{V600E}-Mutation geschuldet, die bei etwa einem Drittel der dMMR-Tumoren vorkommt.
- c) Magentumoren mit MSI weisen bei Diagnose in einem frühen Stadium eine schlechtere Prognose sowie ein höheres Risiko für Lymphknotenmetastasen auf als Tumoren mit MSS.
- d) Eine häufig beobachtete Eigenschaft von Tumoren mit MSI ist eine verringerte Expression des Enzyms Thymidylatsynthase.
- e) Tumoren mit MSI/dMMR weisen oft eine niedrigere Expression von Immuncheckpointkomponenten auf als Tumoren mit MSS.

7. Welche Aussage zur Therapie von Tumoren mit hoher MSI (MSI-h)/dMMR ist falsch?

- a) Der *Programmed-Cell-Death-Protein*-(PD)-1-Antikörper Pembrolizumab ist als Erstlinientherapie beim nicht resezierbaren oder metastasierten KRK zugelassen.
- b) Pembrolizumab ist bei nicht resezierbarem oder metastasierendem Magen-, Dünndarm- oder biliärem Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie zugelassen.
- c) Der PD-1-Antikörper Nivolumab ist beim metastasierten KRK in Kombination mit dem *Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-Protein*-(CTLA)-4-Antikörper Ipilimumab zugelassen.
- d) Der PD-1-Antikörper Dostarlimab kann beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom, das während oder nach einer platinbasierten Therapie progredient geworden ist, eingesetzt werden.
- e) Der *PD-1-Ligand-1*-(PD-L1)-Antikörper Avelumab kann in Kombination mit dem *Vascular-Endothelial-Growth-Factor*-(VEGF)-Antikörper Bevacizumab als Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom eingesetzt werden.

8. Welche Indikation wird nicht von der Zulassungserweiterung von Pembrolizumab als Monotherapie eingeschlossen (Stand Mai 2022)?

- a) Fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom
- b) Fortgeschrittenes oder rezidivierendes Ovarialkarzinom
- c) Nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom
- d) Nicht resezierbares oder metastasierendes Dünndarmkarzinom
- e) Nicht resezierbares oder metastasierendes biliäres Karzinom

9. Welche Aussage zu den beschriebenen Studienergebnissen bei Anwendung von Checkpointinhibitoren ist richtig?

- a) Bei der Therapie des KRK traten unter Chemotherapie weniger behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse als unter Pembrolizumab auf.
- b) Bei der Therapie des KRK mit Pembrolizumab zeigten Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten, eine signifikant schlechtere Gesamtansprechrate (ORR) als Patienten mit nur einer Vortherapie.
- c) Bei der Therapie des KRK sank die Komplettremissionsrate unter Nivolumab und Ipilimumab im Follow-up nach durchschnittlich 50,9 Monaten um über 10 % im Vergleich zur Primäranalyse ab.
- d) Das häufigste behandlungsbezogene unerwünschte Ereignis bei der Therapie des Endometriumkarzinoms mit Dostarlimab war Pruritus mit einem Anteil von 23 %.
- e) Patienten mit Gallengangskarzinom wiesen unter Pembrolizumab ein geringeres progressionsfreies Überleben als Patienten mit Magen- oder Dünndarmkarzinomen auf.

10. Welche der genannten Therapien mit Immunchekpointinhibitoren wird aktuell nicht in klinischen Studien untersucht (Stand Mai 2022)?

- a) Neoadjuvante Anwendung des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab bei fortgeschrittenen dMMR/MSI-Tumoren des Kolons, Rektums, Pankreas und Endometriums mit hohem Risiko
- b) Die Kombination von Nivolumab mit dem LAG-3-Antikörper Relatlimab bei PD-(L)1-refraktären/resistenten soliden Tumoren mit MSI
- c) Der CTLA4-Antikörper Tremelimumab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom
- d) Die neoadjuvante Behandlung des dMMR-Rektumkarzinoms im Stadium II oder III mit Dostarlimab
- e) Die Kombination von Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab als adjuvante Therapie im Stadium III des Kolonkarzinoms

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz

Universitätsklinikum
Mannheim

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare von Astra Zeneca, BMS, MSD, Roche

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitkopf & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von MSD Sharp & Dohme GmbH mit insgesamt 15.609,- € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.