

À propos des auteurs



Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D

La D^{re} Peixoto est professeure adjointe d'enseignement clinique à l'Université de Colombie-Britannique et oncologue médicale au *BC Cancer, Vancouver Centre*, spécialisée dans les cancers gastro-intestinaux. Elle a obtenu son doctorat en oncologie à l'*Universidade Nove de Julho*, avec une spécialisation dans le cancer du pancréas. Elle a obtenu son diplôme de médecine à la *Faculdade de Ciencias Medicas da Santa Casa* de Sao Paulo en 2006, puis a suivi une formation en médecine interne à la *Faculdade de Medicina da Universidade* de Sao Paulo et une résidence en oncologie médicale à l'hôpital *Sirio Libanes*, à Sao Paulo, au Brésil. Elle a ensuite fait un stage postdoctoral en oncologie gastro-intestinale au *BC Cancer-Vancouver Centre* de 2012 à 2014. Ses intérêts de recherche comprennent les études moléculaires, la recherche axée sur les résultats et les essais cliniques dans le domaine des cancers gastro-intestinaux.

Affiliation de l'autrice : B.C. Cancer Agency, Vancouver, C.-B.



Thiago Miranda do Amaral, M.D.

Le Dr Thiago Miranda a effectué sa résidence en oncologie médicale à l'École supérieure des sciences de la santé de Brasília et est titulaire d'une maîtrise de l'*Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa*. Il est actuellement en stage postdoctoral de recherche clinique en oncologie gastro-intestinale au *BC Cancer*, à Vancouver.

Affiliation de l'auteur : B.C. Cancer Agency, Vancouver, C.-B.

Traitement du cancer colorectal métastatique associé à une dSRM en 2025

Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D
Thiago Miranda do Amaral, M.D.

Introduction

Le cancer colorectal métastatique (CCRm) associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) ou à une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E), qui représente environ 4 à 5 % des cas de CCRm, constitue un sous-groupe moléculaire distinct ayant des implications thérapeutiques uniques¹. Ces tumeurs malignes se caractérisent par une charge mutationnelle élevée et une infiltration accrue des cellules immunitaires, ce qui les rend particulièrement sensibles aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI)². À l'inverse, ce sous-groupe a tendance à être moins sensible à la chimiothérapie traditionnelle³.

Les IPCI dans le CCRm

L'inhibition de la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) a initialement démontré son efficacité dans de nombreux cas de tumeurs malignes réfractaires. Dans l'une des premières études, un seul patient sur 33 atteints d'un CCRm avait cependant répondu au traitement⁴. Il est à noter que ce patient présentait une tumeur dotée d'une dSRM. Cette importante observation a conduit à la réalisation d'essais cliniques approfondis évaluant les inhibiteurs de PD-1, seuls ou en association avec un inhibiteur de la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) (ipilimumab), dans le CCRm associé à une dSRM⁵⁻⁹. Ces études ont finalement établi l'immunothérapie comme la pierre angulaire du traitement de ce sous-type moléculaire.

Les IPCI ont d'abord été étudiés dans le traitement du CCRm réfractaire avec une dSRM, comme la plupart des médicaments en oncologie. Leur efficacité a ensuite été évaluée en première intention, suite à des réponses remarquables et à l'émergence de survivants à long terme dans

le contexte réfractaire, ce qui a entraîné un changement de paradigme dans la prise en charge du CCRm associé à une dSRM. Le premier essai clinique majeur à avoir attiré l'attention mondiale sur l'immunothérapie dans le CCRm a été l'étude non randomisée de phase II KEYNOTE-016⁵. Cet essai a évalué l'efficacité du pembrolizumab (inhibiteur de PD-1; à la dose de 10 mg/kg tous les 14 jours) dans trois petites cohortes de patients : 10 patients atteints d'un CCRm avec dSRM, 18 atteints d'un CCRm avec un système de réparation des mésappariements efficace (SRMe) et 7 atteints de tumeurs malignes non colorectales mais avec dSRM. Parmi les patients atteints d'un CCRm avec dSRM, le taux de réponse objective (TRO) était de 40 % et le taux de survie sans progression (SSP) lié à l'immunité à 20 semaines était de 78 %. En revanche, aucune réponse n'a été observée chez les patients atteints d'un CCRm avec un SRMe, et seuls 11 % des patients sont restés sans progression à 20 semaines.

Le nivolumab, un autre inhibiteur de PD-1, a démontré une activité significative en monothérapie dans l'une des cohortes de l'essai de phase II CheckMate-142. Dans cette cohorte, 74 patients atteints d'un CCRm avec dSRM, dont 53 ayant déjà reçu au moins un traitement systémique, ont été traités par nivolumab (à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines). L'étude a rapporté un TRO de 31,1 % et un taux de contrôle de la maladie (TCM) de 69 %, huit patients ayant présenté une réponse durable pendant plus d'un an¹⁰.

Une autre cohorte de l'essai CheckMate-142 a exploré l'association du nivolumab (3 mg/kg) et de l'ipilimumab (1 mg/kg) administrés toutes les 3 semaines pendant quatre doses, suivie d'un traitement par nivolumab en monothérapie toutes les 2 semaines chez 119 patients atteints d'un CCRm réfractaire avec dSRM. Cette association a permis d'obtenir un TRO de 55 %¹¹. L'étude a

ensuite été élargie à une cohorte de 45 patients afin d'évaluer un traitement par doublet d'IPCI, à base de nivolumab et d'ipilimumab, en tant que traitement de première intention dans le CCRm avec dSRM. L'ipilimumab a été administré à raison de 1 mg/kg toutes les 6 semaines, contrairement au contexte réfractaire, ce qui a permis d'obtenir un TRO de 69 % et un TCM de 84 %⁷. Bien qu'il soit difficile de comparer directement ces cohortes, deux observations notables ressortent. D'abord, l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab semble avoir amélioré le TRO, ce qui suggère un effet synergique dans le CCRm avec dSRM. Deuxièmement, le schéma posologique modifié de l'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 6 semaines) en première intention a été associé à moins d'effets indésirables graves, ce qui indique un profil d'innocuité plus tolérable.

L'essai multicentrique KEYNOTE-177 a été la première étude de phase III, portant sur 307 participants à démontrer une amélioration statistiquement et cliniquement significatives de la SSP avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur dans le traitement de 1^{re} intention du CCRm associé à une IMS-E ou une dSRM. Lors de l'analyse finale, la SSP médiane était de 16,5 mois avec le pembrolizumab contre 8,2 mois avec la chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,59). Le TRO était également plus élevé dans le groupe pembrolizumab (45,1 % contre 33,1 %), les réponses étaient plus durables et le traitement était associé à un profil de toxicité plus favorable. Bien que la survie globale (SG) médiane ait été numériquement plus longue avec le pembrolizumab (non atteinte contre 36,7 mois avec la chimiothérapie), elle n'a pas atteint la signification statistique. Cela pourrait s'expliquer par un taux élevé de passage (*crossover*) de 60 % de la chimiothérapie vers l'immunothérapie¹².

Résistance au traitement

Une constatation importante de l'essai KEYNOTE-177 est qu'environ un tiers des patients du groupe pembrolizumab ont présenté une progression de la maladie au cours des trois premiers mois de traitement. Les courbes de survie ont montré un croisement précoce, suggérant qu'un sous-groupe de patients a initialement mieux répondu à la chimiothérapie qu'au pembrolizumab en monothérapie. Ceci soulève la question de savoir si l'association de la chimiothérapie et des IPCI pourrait aider

à surmonter cette résistance précoce. Cette hypothèse est actuellement examinée dans le cadre d'essais cliniques de phase III, tels que l'étude COMMIT¹³, qui évalue l'atézolizumab (un anticorps monoclonal anti-ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1 [PD-L1]) en monothérapie par rapport à une association de FOLFOX (acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine), de bevacizumab et d'atézolizumab en tant que traitement de première intention pour le CCRm avec dSRM.

Jusqu'à récemment, la seule preuve suggérant que l'ajout de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) à un agent anti-PD-1 pouvait atténuer partiellement la résistance primaire à un anti-PD-1 en monothérapie provenait de la cohorte de première ligne de l'essai de phase II CheckMate-142¹⁰. Étant donné la nature non randomisée de cet essai, il n'était cependant pas possible de conclure de manière définitive que le traitement par un doublet d'IPCI était supérieur à un anti-PD-1 seul.

Ce paradigme a désormais changé avec la publication récente des données de l'essai de phase III CheckMate 8 HW, qui marque une étape importante dans l'évolution des stratégies thérapeutiques pour le CCRm associé à une dSRM^{14,15}. Dans cette étude, les patients atteints d'un CCRm avec dSRM, quel que soit le nombre de lignes de traitement antérieures, ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 2:2:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : **1)** nivolumab à 240 mg plus ipilimumab à 1 mg/kg toutes les trois semaines pendant quatre doses, suivis de nivolumab à 480 mg toutes les quatre semaines (n = 353); **2)** 240 mg de nivolumab toutes les deux semaines pendant six doses, suivis de 480 mg de nivolumab toutes les quatre semaines (n = 354); ou **3)** un doublet de chimiothérapies choisi par l'investigateur (FOLFOX ou FOLFIRI [acide folinique, fluorouracile et irinotécan]), avec ou sans bevacizumab ou cétuximab (n = 132). Les deux critères d'évaluation principaux indépendants étaient la SSP pour le nivolumab associé à l'ipilimumab par rapport à la chimiothérapie (en première intention) et la SSP pour le nivolumab associé à l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie (toutes lignes de traitement confondues) chez les patients atteints d'un CCRm avec dSRM.

Au total, 303 patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique ont été inclus dans la première phase de l'analyse. La SSP médiane n'a pas été

atteinte dans le groupe IPCI, contre 5,8 mois dans le groupe chimiothérapie (RRI : 0,21; $p < 0,0001$). De plus, l'incidence des événements indésirables liés au traitement (EILT) de grade 3 ou 4 était plus faible dans le groupe IPCI que dans le groupe chimiothérapie.

Au cours de la deuxième phase de l'analyse, 707 patients ont été randomisés pour recevoir soit le nivolumab plus l'ipilimumab, soit le nivolumab en monothérapie, indépendamment des traitements antérieurs. L'association des deux IPCI a entraîné une amélioration significative de la SSP médiane, qui n'a pas été atteinte dans le groupe recevant l'association, contre 39,3 mois dans le groupe recevant le nivolumab en monothérapie (RRI : 0,62; $p = 0,0003$). Le TRO était de 71 % dans le groupe traité par le doublet d'IPCI, contre 58 % dans le groupe traité par nivolumab seul, avec respectivement 30 % et 28 % de réponses complètes. Ces bénéfices s'accompagnaient toutefois d'une incidence légèrement plus élevée d'EILT de grade 3 ou 4 (22 % contre 14 %). On attend avec impatience la mise à jour des résultats de l'essai CheckMate 8 HW, en particulier en ce qui concerne la survie globale. Le **tableau 1** présente un résumé de ces résultats et les principaux résultats d'autres essais pivots sur le CCRm associé à une IMS-E ou une dSRM.

Dans presque tous les essais cliniques évaluant les IPCI, le bénéfice thérapeutique de l'immunothérapie est resté constant dans divers sous-groupes, indépendamment du statut mutationnel *BRAF* ou *RAS*, de la présence du syndrome de Lynch ou des sites de métastases. Cette constance souligne la large applicabilité des IPCI dans le traitement du CCRm avec dSRM, indépendamment des caractéristiques moléculaires ou cliniques sous-jacentes.

Questions en suspens concernant l'utilisation de l'immunothérapie dans le CCRm associé à une dSRM

Plusieurs questions restent sans réponse concernant l'utilisation optimale des IPCI dans le CCRm avec dSRM, notamment la durée idéale du traitement. Dans les essais cliniques pivots, les patients atteints de CCRm qui ne présentent pas de progression de la maladie ou de toxicités inacceptables reçoivent généralement des IPCI pendant une durée maximale de deux ans, après quoi le traitement est interrompu. Une étude de cohorte observationnelle portant sur 757 patients atteints d'un CCRm dSRM traité

par immunothérapie a révélé que la poursuite du traitement au-delà de deux ans n'améliorait pas la SG. De plus, chez les patients ayant obtenu une réponse complète, l'arrêt du traitement après un an n'a eu aucun effet néfaste sur la SG¹⁶.

Une autre préoccupation importante concerne la séquence optimale du traitement chez les patients présentant à la fois des tumeurs avec dSRM et porteuses de mutation *BRAF*. Environ un tiers des cas de CCRm avec dSRM présentent la mutation *BRAF* V600E, souvent due à une hyperméthylation du promoteur *MLH1*. Malgré les résultats positifs récents de l'essai de phase III BREAKWATER, qui a démontré que l'ajout d'encorafenib et de cétuximab au FOLFOX en première intention améliorait le TRO et la SG par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients atteints d'un CCRm avec un SRMe et mutation *BRAF* V600E. La plupart des oncologues privilégieraient les IPCI pour les patients qui ont également une dSRM¹⁷. Cette préférence s'explique par l'efficacité de l'ipilimumab associé au nivolumab, qui ont induit des réponses complètes chez 30 % des patients et fournit des réponses durables. Dans de tels cas, l'association FOLFOX + cétuximab + encorafenib, telle qu'étudiée dans l'essai BREAKWATER, pourrait être envisagée en deuxième intention. L'association encorafenib + cétuximab, conformément aux résultats de l'essai BEACON, pourrait par ailleurs aussi constituer une option thérapeutique raisonnable¹⁸. De futurs essais cliniques évaluant le rôle de l'association d'inhibiteurs de *BRAF* avec le cétuximab ou le panitumumab et les IPCI seraient également très instructifs.

Une autre question non résolue concerne le bénéfice potentiel de l'ajout d'un agent anti-CTLA-4 chez les patients qui ont progressé sous traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie. Cette approche repose sur une solide justification biologique. Le CTLA-4 régule principalement l'activation des lymphocytes T lors de la réponse immunitaire initiale, tandis que la signalisation PD-1/PD-L1 supprime principalement l'activité des lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral. L'association d'un anti-CTLA-4 et d'un IPCI anti-PD-1 pourrait aider à surmonter les mécanismes de résistance adaptative qui apparaissent avec la monothérapie anti-PD-1, rétablissant ainsi l'activité immunitaire contre les cellules tumorales. Certaines études de cas ont documenté des exemples dans lesquels le traitement anti-PD-1 avait précédemment échoué, mais où une réponse au traitement a

Étude (année)	Phase	N	Population	Groupes	SG médiane	SSP médiane	TRO	ELT de grade 3 ou 4
KEYNOTE-016 Cohort A (CCR) (2015) ^{5,22}	II	41	CCR réfractaire avec IMS-E/dSRM	PEMBRO 10 mg/kg tous les 14 jours	80,8 (IC à 95 % : 33,2 à NÉ)	38,8 (IC à 95 % : 8,1 à NÉ)	56,1 %	41 %
CheckMate-142 Cohorte de 1 ^{re} ligne (2021) ⁷	II	45	CCRm non traité auparavant et avec IMS-E/dSRM	IPI 1 mg/kg toutes les 6 sem. + NIVO 3 mg/kg toutes les 2 sem.	Non atteinte	Non atteinte	69 %	22 %
CheckMate-142 Cohorte réfractaire (2017) ¹⁰	II	74	CCRm avec ≥ 1 ligne de traitement et dSRM/IMS-E	NIVO 3 mg/kg toutes les 2 sem.	Non atteinte	14,3 mois; IC à 95 % : 4,3 à NÉ	31,1 %	21 %
KEYNOTE-177(2022) ¹²	III	307	CCRm non traité auparavant et avec IMS-E/dSRM	PEMBRO 200 mg toutes les 3 sem. vs CT	NA vs 36,7 mois; RRI : 0,74; IC à 95 % : 0,53 à 1,03; p = 0,036	16,5 mois vs 8,2; RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,45 à 0,79	45 % vs 33 %	21,6 % vs 67,1 %
CheckMate 8 HW NIVO + IPI vs CT (2024) ¹⁴	III	303	CCRm avec IMS-E/dSRM	IPI 1 mg/kg + NIVO 240 mg toutes les 3 sem. pour 12 sem. suivis de NIVO 480 mg toutes les 4 sem. vs CT	Non rapporté	NA (IC à 95 % : 34,3 à NÉ) vs 6,2 mois (IC à 95 % : 4,7 à 9,0)	Non rapporté	23 % vs 48 %
CheckMate 8 HW NIVO + IPI vs NIVO (2025) ¹⁵	III	707	CCRm avec IMS-E/dSRM	IPI 1 mg/kg + NIVO 240 mg toutes les 3 sem. pour 12 sem. suivis de NIVO 480 mg toutes les 4 sem. vs NIVO 240 mg toutes les 2 sem. pour 12 sem. suivis de NIVO 480 mg toutes les 4 sem.	Non rapporté	NA vs 39,3 mois; RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,48 à 0,81; p = 0,0003	71 % vs 58 %	22 % vs 14 %

Tableau 1. Principaux résultats des essais pivots sur les IPCI dans le CCRm associé à une IMS-E ou une dSRM; avec l'aimable autorisation de Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D., et Thiago Miranda do Amaral, M.D.

Abréviations : CCRm : cancer colorectal métastatique; CT : chimiothérapie au choix du chercheur; dSRM : déficience du système de réparation des mésappariements; ELT : effets indésirables liés au traitement; IC : intervalle de confiance; IMS-E : instabilité microsatellitaire élevée; IPCI : inhibiteur de point de contrôle immunitaire; IPI : ipilimumab; NA : non atteint; NÉ : non évaluable; NIVO : nivolumab; PD-1 : programmed cell death protein 1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée); PEMBRO : pembrolizumab; RRI : rapport des risques instantanés; sem. : semaine; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

été enregistrée lorsque l'ipilimumab a été ajouté au protocole^{19,20}.

Un autre problème important est le risque de résultats faussement positifs d'une dSRM dans les analyses effectuées par les laboratoires locaux. Des études ont montré que jusqu'à 60 % des patients présentant une progression de la maladie lors de leur première évaluation par imagerie pendant l'immunothérapie se sont ensuite révélés faussement positifs pour une dSRM selon les évaluations des laboratoires locaux. Cela souligne la nécessité d'une confirmation centralisée du statut du SRM afin de garantir une sélection précise des patients pour l'immunothérapie²¹.

Orientations futures

Plusieurs stratégies novatrices sont actuellement à l'étude afin d'améliorer l'efficacité des IPCI dans le traitement du CCRm associé à une dSRM. Il s'agit notamment de combinaisons d'IPCI avec d'autres IPCI, une chimiothérapie cytotoxique, des anticorps monoclonaux, des thérapies ciblées ou de nouveaux agents. Les IPCI sont également intégrés à des stades plus précoces du traitement du cancer colorectal et font actuellement l'objet d'une évaluation dans des contextes néoadjuvants et adjuvants.

À l'heure actuelle, le pembrolizumab est approuvé partout au Canada pour le traitement de première intention du CCRm avec dSRM. Bien que l'approbation de l'ipilimumab et du nivolumab dans ce contexte semble probable, elle reste incertaine. Les avantages cliniques évidents associés à l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab doivent être soigneusement soupesés par rapport à l'augmentation de la toxicité et des coûts.

Autrice correspondante

Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D

Courriel : renata.peixoto@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

R. P. : Aucune déclarée.

T. A. : Aucune déclarée.

Références

1. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, 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.
2. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, 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.
3. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):247–57.
4. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–75.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20.
6. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–18.
7. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, et al. 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(2):161–70.
8. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, 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*. 2020;38(1):11–9.

9. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383–95.
10. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182–91.
11. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, 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(8):773–9.
12. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659–70.
13. Overman MJ, Yothers G, Jacobs SA, Sanoff HK, Cohen DJ, Guthrie KA, et al. Colorectal cancer metastatic dMMR immuno-therapy (COMMIT) study: A randomized phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy versus mFOLFOX6/bevacizumab/atezo in the first-line treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR) or . *J Clin Oncol*. 2024;42(3_suppl):TPS231–TPS231.
14. André T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):2014–26.
15. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383–95.
16. Margalit O, Stemmer A, Chapin WJ, Shacham-Shmueli E, Kopetz S, Andre T, et al. Duration of immunotherapy in dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2024;212:114336.
17. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025;31(3):901–8.
18. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273–84.
19. Hamre TR, Stougaard JK, Havelund BM, Jensen LH, Hansen TF. Re-exposure to immunotherapy in metastatic colon cancer: A case report. *Clin Case Reports*. 2021;9(6):e04349.
20. Das S, Allen A, Berlin J. Immunotherapy after immunotherapy: response rescue in a patient with microsatellite instability-high colorectal cancer post-pembrolizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(2):137–40.
21. Cohen R, Hain E, Buhard O, Guilloux A, Bardier A, Kaci R, et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):551.
22. Bever KM, Durham JN, Qi H, Azad NS, Laheru D, Fisher GA, et al. 10-year follow up of a phase 2 clinical trial of pembrolizumab (pembro) in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):4019–4019.