

KANSERDE MİKROSATELLİT İNSİTABİLİTE VE KLİNİK HEDEFLERİ

37.

BÖLÜM

Selin AKTÜRK ESEN¹

GİRİŞ

Mikrosatellitler (kısa tandem tekrarları ya da basit dizi tekrarları olarak da bilinir), genom içinde birçok önemli genle yakından ilişkili olan, tekrarlayan DNA motifleridir.¹ Bu tekrarlayan diziler, 1-6 nükleotidden oluşur.² Her mikrosatellit merkezi çekirdek ve çevresel yanlar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Mikrosatellitin özgüllüğü merkezi çekirdekte tekrarlayan birimlerin sayısındaki değişikliğe bağlıdır.³ Mikrosatellitler genlerin kodlamayan bölgelerinde çok daha fazla dağılırlar; bunun yanında mikrosatellitlerin, gen replikasyonunu ve ekspresyonunu etkileyebilecek kromozomal yapıların oluşumu ve yeniden düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.⁴ DNA yanlış eşleşme tamir (MMR) genlerindeki mutasyonlar veya epigenetik değişiklikler nedeniyle DNA-MMR sisteminin normal fonksiyonu bozulur ve mikrosatellit baz çiftlerinin sayısı, mikrosatellit insitabilitesi (MSI) olarak bilinen değişikliğe uğrar. Normal doku DNA onarım sistemi, DNA replikasyon hatalarını düzeltebilir. Ancak, tümör hücrelerinde MMR genlerinin olmaması veya replikasyon onarımı sürecindeki hatalar nedeniyle, gen mutasyonu olasılığı artar.⁵ MSI, yeni mikrosatellit alellerinin ortaya çıkmasına yol açan, tekrarlayan bir birimin eklenmesi veya eksilmesinden kaynaklanan, mikrosatellit uzunluğundaki değişiklik olarak tanımlanabilir.⁶ Mikrosatellit bölgelerinin mutasyon sayısına göre, yüksek seviyelerde MSI (MSI-H), düşük seviyelerde MSI (MSI-L) ve stabil mikrosatellit (MSS) ol-

mak üzere üç farklı alt tip oluşur.⁷ Mevcut klinik araştırmalar MSI-L ve MSS'yi tek bir tür olarak sınıflandırma eğilimindedir.

Yapılan çalışmalarda, MSI'nin malign tümörlerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve birçok malignitenin oluşumu ve prognozu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların çoğu, MSI-H seviyelerine sahip hastaların, MSI-L/MSS olanlara kıyasla daha iyi bir anti-tümör etkiye, daha iyi tümör hücresi büyümesini inhibe etme yeteneğine ve daha iyi bir prognoza sahip olduğunu ortaya koymuştur.⁸⁻¹² 1997 yılında, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü beş mikrosatellit lokusu (BAT 25, BAT 26, D2S123, D5S346 ve D17S250) tanımlamıştır. İki ya da daha fazla mikrosatellit lokusunda mutasyon gösterenler MSI-H, yalnızca bir lokusta mutasyonu olanlar MSI-L ve mutasyonu olmayanlar ise MSS olarak adlandırılır.⁷ MSI, kolorektal kanser (KRK), gastrik kanser (GK) ve diğer kanserlerde kanıtlanmış bir prognoz ve nüks göstergesidir.¹³⁻¹⁵

MİKROSATELLİT İNSİTABİLİTE OLUŞUMUNDAKİ MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

DNA yanlış eşleşme tamir (MMR) sistemi, DNA replikasyonu sırasında, mikrosatellitler gibi tekrarlayan DNA dizilerinde oluşan uyumsuz bazların tanınması ve onarılmasından sorumludur.¹⁶ Bu sistemin eksikliği kromozomal ve genomik hatalara ve ayrıca MSI'a yol açan en önemli mekanizmalardan biridir. DNA-MMR ile ilişkili proteinlerin

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji, drselinakturkesen@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-3426-9505

hMSH2 inaktivasyonu birçok pankreas kanserinde gösterilmiştir.⁵⁸ Yamamoto ve ark. ise dMMR/MSI-H olan PDAK hastalarının daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir.⁵⁹

MSI ve tiroid kanserleri

MSI ile ilişkili tiroid kanseri arasında da ilişki tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada MSI-H'nin özellikle foliküler tiroid kanseri olan hastalarda tespit edilebileceği ve bu hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁶⁰ Ayrıca ileri evre tiroid kanserinin gecikmiş MMR inaktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁶⁰

MSI ve adrenokortikal karsinom

Bazı çalışmalar, adrenokortikal kanserin (AKK) MSI ile ilişkili olduğunu göstermiştir. McCabe ve ark. AKK'de MSI oluşumunun MSH2'nin delesyon mutasyonları ile ilişkili olduğunu etmiştir.⁶¹ Başka bir çalışmada AKK'de MSI-H/dMMR hastalarının yüksek varyasyon yüküne sahip olduğu öne sürülmüştür.⁶² MSI'nin AKK prognozu üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir literatür henüz yoktur.

MSIH/DMMR İLE İLGİLİ HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

2006 yılında Warusavitarne ve ark.⁶³, MSI-H/dMMR'li hastaların 5- FU ile adjuvan tedavi sonuçlarının kötü olması nedeniyle bu hastalarda 5-FU'nun adjuvan kemoterapi olarak seçilemeyeceğini bildirmişlerdir. 2010 yılında Sargent ve ark.⁶⁴ MSI-H'li evre 2 KRK hastalarında adjuvan FU monoterapisinin etkisinin iyi olmadığını, bu nedenle MSI-H'li evre 2 KRK hastalarında adjuvan tedavi olarak FU monoterapisinin kullanılmasının gerekli olmadığını bildirmişlerdir. Ancak, Benson ve ark.⁶⁵ evre 3-4 KRK olan hastaların MMR durumunun 5-FU tedavisinin sonucunu etkilemediğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada, dMMR tümör hücrelerinin T hücreleri tarafından kolayca tanıyan heterolog antijenler üretebildiğinden, PD-1 inhibitörlerinin MSI-H solid tümörler üzerindeki etkinliğinin MSI-L/MSS solid tümörlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Pembrolizumab FDA tarafından MSI-H/dMMR özelliklerine sahip solid tümörler için onaylanmıştır.⁶⁷ Yapılan çalışmalarda PD-L1 inhibitörü olan atezolizumabın tek

başına veya mek1/2 inhibitörü olan cobimetinib ile birlikte iyi çalışmadığını, çünkü PD-1/PD-L1 inhibitörünün efektif olabilmesi için, T hücreleri tarafından tanınmak için yeterli miktarda yeni antijen gerektirdiğini göstermiştir.^{67, 68} FDA, floropirimidin, oksaliplatin veya irinotekan ile tedaviden sonra MSI-H veya dMMR gelişen 12 yaşın üzerindeki ileri evre metastatik kolon kanserli hastalar için nivolumab⁶⁹ ve ilk immünosupresif kombinasyon tedavisi olarak nivolumab+ipilimumab kombinasyon tedavisini onaylamıştır.⁷⁰

Kim ve ark.⁷¹, PD-1 inhibitörlerinin, MSI-H metastatik GK hastaların tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmüştür. Pietrantonio ve ark.'nın⁷² analizinde adjuvan kemoterapi planlanan tüm lokal ileri GK hastalarının MSI'lerinin tespit edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu analizde MSI hastalarının tedavisinde kemoterapiden kaçınmayı ve sadece cerrahi tedavi uygulanması önerilmiştir. Başka bir çalışmada, PD-L1 ekspresyonunun GK hastaların daha iyi sağ kalımı ile ilişkili olduğu, ancak PD-L1'in faydaları kemoterapi nedeniyle zayıflayabileceği için MSI-H hastalarının adjuvan kemoterapiden kaçınmaları önerilmiştir.⁷³

2016 yılında dMMR EK'li hastalarda PD-1 blokajı için pembrolizumab kullanımı yeni bir tedavi olarak görülmüştür. ASCO 2017, anti-PD-1/PD-L1 tedavinin EK tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olduğunu bildirmiştir.

SONUÇ

MSI ile ilişkili tümörlerin mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için, özellikle nadir görülen tümörlerde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. MSI bilinmeyenlerinin aydınlatılması, hastalıkların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi için yeni bir yol gösterici olabilir.

KAYNAKÇA

1. Cullis CA. The use of DNA polymorphisms in genetic mapping. *Genet Eng (N Y)* 2002; 24: 179-189. 2002/11/06. DOI: 10.1007/978-1-4615-0721-5_8.
2. Vaksman Z and Garner HR. Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver cancer progression. *Oncotarget* 2015; 6: 5760-5771. 2015/02/19. DOI: 10.18632/oncotarget.3306.
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. 2020/01/21. DOI: 10.1186/s12935-019-1091-8.

4. Chistiakov DA HB, Volckaert FAM Microsatellites and their genomic distribution, evolution, function and applications: A review with special reference to fish genetics. *Aquaculture* 2006; 255: 1–29.
5. Lower SS, McGurk MP, Clark AG, et al. Satellite DNA evolution: old ideas, new approaches. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 49: 70-78. 2018/03/27. DOI: 10.1016/j.gde.2018.03.003.
6. Yang G, Zheng RY and Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 2891-2899. 2019/10/17. DOI: 10.1007/s00432-019-03053-4.
7. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257. 1998/11/21.
8. Choi YY, Bae JM, An JY, et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol* 2014; 110: 129-135. 2014/04/17. DOI: 10.1002/jso.23618.
9. Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2016; 115: 25-33. 2016/05/27. DOI: 10.1038/bjc.2016.161.
10. Marrelli D, Polom K, Pascale V, et al. Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 943-950. 2015/11/05. DOI: 10.1245/s10434-015-4931-3.
11. Mohan HM, Ryan E, Balasubramanian I, et al. Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1680-1686. 2016/10/22. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.013.
12. Smyrk TC, Watson P, Kaul K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2417-2422. 2001/06/20.
13. Caliman LP, Tavares RL, Piedade JB, et al. Evaluation of microsatellite instability in women with epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett* 2012; 4: 556-560. 2012/09/13. DOI: 10.3892/ol.2012.776.
14. Gemayel R, Vences MD, Legendre M, et al. Variable tandem repeats accelerate evolution of coding and regulatory sequences. *Annu Rev Genet* 2010; 44: 445-477. 2010/09/03. DOI: 10.1146/annurev-genet-072610-155046.
15. Kang J, Lee HW, Kim IK, et al. Clinical implications of microsatellite instability in T1 colorectal cancer. *Yonsei Med J* 2015; 56: 175-181. 2014/12/17. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.1.175.
16. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a012633. 2013/04/03. DOI: 10.1101/cshperspect.a012633.
17. Lynch HT and de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932. 2003/03/07. DOI: 10.1056/NEJMra012242.
18. Suraweera N, Duval A, Reperant M, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002; 123: 1804-1811. 2002/11/28. DOI: 10.1053/gast.2002.37070.
19. Cheah PL, Li J, Looi LM, et al. Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and PCR with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting. *Malays J Pathol* 2019; 41: 91-100. 2019/08/21.
20. Bacher JW, Flanagan LA, Smalley RL, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. *Dis Markers* 2004; 20: 237-250. 2004/11/06. DOI: 10.1155/2004/136734.
21. Berardinelli GN, Scapulatempo-Neto C, Duraes R, et al. Advantage of HSP110 (T17) marker inclusion for microsatellite instability (MSI) detection in colorectal cancer patients. *Oncotarget* 2018; 9: 28691-28701. 2018/07/10. DOI: 10.18632/oncotarget.25611.
22. Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 29. 2018/04/19. DOI: 10.1186/s40425-018-0341-y.
23. Waalkes A, Smith N, Penewit K, et al. Accurate Pan-Cancer Molecular Diagnosis of Microsatellite Instability by Single-Molecule Molecular Inversion Probe Capture and High-Throughput Sequencing. *Clin Chem* 2018; 64: 950-958. 2018/04/11. DOI: 10.1373/clinchem.2017.285981.
24. Liu J, Li D, Luo H, et al. Circular RNAs: The star molecules in cancer. *Mol Aspects Med* 2019; 70: 141-152. 2019/11/05. DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.006.
25. Kautto EA, Bonneville R, Miya J, et al. Performance evaluation for rapid detection of pan-cancer microsatellite instability with MANTIS. *Oncotarget* 2017; 8: 7452-7463. 2016/12/17. DOI: 10.18632/oncotarget.13918.
26. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park WY, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun* 2017; 8: 15180. 2017/06/07. DOI: 10.1038/ncomms15180.
27. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Corrigendum: Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2018; 24: 525. 2018/04/11. DOI: 10.1038/nm0418-525a.
28. Chang L, Chang M, Chang HM, et al. Expanding Role of Microsatellite Instability in Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancers. *J Gastrointest Cancer* 2017; 48: 305-313. 2017/07/13. DOI: 10.1007/s12029-017-9991-0.
29. Nikanjam M, Arguello D, Gatalica Z, et al. Relationship between protein biomarkers of chemotherapy response and microsatellite status, tumor mutational burden and PD-L1 expression in cancer patients. *Int J Cancer* 2020; 146: 3087-3097. 2019/09/04. DOI: 10.1002/ijc.32661.
30. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305: 2304-2310. 2011/06/07. DOI: 10.1001/jama.2011.743.
31. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108. 2015/02/06. DOI: 10.3322/caac.21262.
32. Samowitz WS, Holden JA, Curtin K, et al. Inverse relationship between microsatellite instability and K-ras and p53 gene alterations in colon cancer. *Am J Pathol* 2001; 158: 1517-1524. 2001/04/06. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64102-8.

33. Badalamenti G, Fanale D, Incorvaia L, et al. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone? *Cell Immunol* 2019; 343: 103753. 2018/02/06. DOI: 10.1016/j.celimm.2018.01.013.
34. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med* 2018; 7: 123-133. 2017/12/15. DOI: 10.1002/cam4.1274.
35. Ottini L, Falchetti M, Lupi R, et al. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii97-102. 2006/06/09. DOI: 10.1093/annonc/mdl960.
36. Li B, Liu HY, Guo SH, et al. Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21138-21144. 2016/02/18.
37. Sugimoto R, Sugai T, Habano W, et al. Clinicopathological and molecular alterations in early gastric cancers with the microsatellite instability-high phenotype. *Int J Cancer* 2016; 138: 1689-1697. 2015/11/06. DOI: 10.1002/ijc.29916.
38. Zhu L, Li Z, Wang Y, et al. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 699-705. 2015/07/03. DOI: 10.3892/mco.2015.506.
39. Polom K, Marrelli D, Roviello G, et al. Molecular key to understand the gastric cancer biology in elderly patients-The role of microsatellite instability. *J Surg Oncol* 2017; 115: 344-350. 2016/11/20. DOI: 10.1002/jso.24513.
40. An JY, Kim H, Cheong JH, et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer* 2012; 131: 505-511. 2011/09/08. DOI: 10.1002/ijc.26399.
41. Ozer E, Yuksel E, Kizildag S, et al. Microsatellite instability in early-onset breast cancer. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 525-530. 2002/10/23. DOI: 10.1078/0344-0338-00296.
42. Fu Q, Yao GY, Tang XL, et al. [Microsatellite instability and allele-specific chromosome 3p deletion in breast cancer and precancerous lesions]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29: 34-40. 2007/06/20.
43. Zhu Q, Pao GM, Huynh AM, et al. BRCA1 tumour suppression occurs via heterochromatin-mediated silencing. *Nature* 2011; 477: 179-184. 2011/09/09. DOI: 10.1038/nature10371.
44. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol* 2019; 5: 471-478. 2018/12/28. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801.
45. Giedl J, Schneckenpointner R, Filbeck T, et al. Low frequency of HNPCC-associated microsatellite instability and aberrant MMR protein expression in early-onset bladder cancer. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 634-639. 2014/10/17. DOI: 10.1309/AJCPVTCJ4VU5HKVZ.
46. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 379-385. 2012/08/14. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.047.
47. Goeppert B, Roessler S, Renner M, et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120: 109-114. 2018/11/01. DOI: 10.1038/s41416-018-0199-2.
48. Miyashita K, Fujii K, Taguchi K, et al. A specific mode of microsatellite instability is a crucial biomarker in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 399-408. 2016/10/27. DOI: 10.1007/s00432-016-2294-1.
49. Arulananda S, Thapa B, Walkiewicz M, et al. Mismatch Repair Protein Defects and Microsatellite Instability in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1588-1594. 2018/07/30. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.07.015.
50. Matsumoto K, Noguchi M, Satoh T, et al. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU Int* 2011; 108: 831-838. 2010/12/21. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09933.x.
51. Walker CJ, Eisfeld AK, Genutis LK, et al. No evidence for microsatellite instability in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2017; 31: 1474-1476. 2017/03/25. DOI: 10.1038/leu.2017.97.
52. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 2013; 32: 403-413. 2012/03/21. DOI: 10.1038/onc.2012.76.
53. Eto T, Zhao Y, Maruyama A, et al. Modal variety of microsatellite instability in human endometrial carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 353-363. 2015/08/25. DOI: 10.1007/s00432-015-2030-2.
54. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 5652-5664. 2018/02/22. DOI: 10.18632/oncotarget.23790.
55. Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, et al. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1277308. 2017/03/28. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1277308.
56. Takeda T, Banno K, Yanokura M, et al. Synchronous endometrial and ovarian cancer in Lynch syndrome with a MSH2 germline mutation: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 9: 479-484. 2018/11/08. DOI: 10.3892/mco.2018.1723.
57. Wilentz RE, Goggins M, Redston M, et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: A newly described and characterized entity. *Am J Pathol* 2000; 156: 1641-1651. 2000/05/04. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65035-3.
58. Humphris JL, Patch AM, Nones K, et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2017; 152: 68-74 e62. 2016/11/20. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.060.
59. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, et al. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res* 2001; 61: 3139-3144. 2001/04/18.

60. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, et al. Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid* 2019; 29: 523-529. 2019/02/13. DOI: 10.1089/thy.2018.0655.
61. McCabe MJ, Pinese M, Chan CL, et al. Genomic stratification and liquid biopsy in a rare adrenocortical carcinoma (ACC) case, with dual lung metastases. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019; 5 2019/04/03. DOI: 10.1101/mcs.a003764.
62. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017 2017/01/01. DOI: 10.1200/PO.17.00073.
63. Warusavitarne J, Ramanathan P, Kaufman A, et al. 5-fluorouracil (5FU) treatment does not influence invasion and metastasis in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 625-631. 2006/03/25. DOI: 10.1007/s00384-005-0071-8.
64. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226. 2010/05/26. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1825.
65. Benson AB, 3rd, Choti MA, Cohen AM, et al. NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 203-212. 2001/02/24.
66. Diaz LA, Jr. and Le DT. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373: 1979. 2015/11/13. DOI: 10.1056/NEJMc1510353.
67. Yu Y. Molecular classification and precision therapy of cancer: immune checkpoint inhibitors. *Front Med* 2018; 12: 229-235. 2017/12/07. DOI: 10.1007/s11684-017-0581-0.
68. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 849-861. 2019/04/21. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
69. Nivolumab plus Ipilimumab Achieves Responses in dMMR/MSI-H Tumors. *Cancer Discov* 2018; 8: 263. 2018/02/09. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2018-017.
70. Wilt C and Le DT. Integrating Immunotherapy Into Colorectal Cancer Care. *Oncology (Williston Park)* 2018; 32: 494-498. 2018/10/20.
71. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018; 24: 1449-1458. 2018/07/18. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z.
72. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3392-3400. 2019/09/13. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
73. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg* 2019; 270: 309-316. 2018/05/05. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002803.