

Persönliche PDF-Datei für Taghizadeh H, Zielinski C.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Die Therapielandschaft der
Immun-Checkpoint-Inhibition
bei MSI/dMMR-Tumoren

TumorDiagnostik & Therapie

2026

512-516

10.1055/a-2783-8634

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2026. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *TumorDiagnostik & Therapie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0722-219X



Thieme

Die Therapielandschaft der Immun-Checkpoint-Inhibition bei MSI/dMMR-Tumoren



MSI-H/dMMR-Tumoren sprechen besonders gut auf Immuncheckpoint-Inhibition an. Der Beitrag ordnet die biologischen Grundlagen ein, zeigt aktuelle klinische Evidenz über Tumorentitäten hinweg und beleuchtet Chancen früher Therapiekonzepte ebenso wie Resistenzmechanismen und offene Fragen für die weitere Entwicklung.

Einleitung und Hintergrund

Mikrosatelliten-instabile Tumoren (MSI-H) bzw. Tumoren mit defektem DNA-Mismatch-Repair (dMMR) stellen eine klinisch hochrelevante molekulare Subgruppe dar. Obwohl beide Begriffe häufig synonym verwendet werden, beschreiben sie unterschiedliche Ebenen: dMMR bezeichnet den funktionellen Defekt des DNA-Mismatch-Repair-Systems, während MSI die daraus resultierende genomische Instabilität kurzer repetitiver DNA-Sequenzen beschreibt. Ein dMMR führt in der Regel zu MSI, beide sind jedoch nicht deckungsgleich. Diagnostisch wird dMMR meist immunhistochemisch über den Verlust von MMR-Proteinen erfasst, während MSI molekulargenetisch anhand von Längenveränderungen definierter Marker nachgewiesen wird. In der klinischen Praxis werden dMMR/MSI-H gemeinsam als prädiktiver Biomarker genutzt, da beide mit einer hohen Mutationslast und einem ausgeprägten Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibition assoziiert sind. Der Ausfall der MMR-Mechanismen bedingt eine Hypermutabilität mit vermehrter Neoantigen-Bildung, ausgeprägter T-Zell-Infiltration und adaptiver Überexpression inhibitorischer Immuncheckpoints. Diese biologische Grundlage erklärt die hohe Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei MSI-H/dMMR-Tumoren.

Klinische Wirksamkeit der PD-1/PD-L1-Inhibitoren über verschiedene Tumorentitäten hinweg

Tumoragnostische Wirksamkeit im fortgeschrittenen/metastasierten Setting

In der multizentrischen, offenen Phase-II-Studie KEYNOTE-158 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab bei Patient*innen mit fortgeschrittenen, nicht-kolorektalen, mikrosatelliteninstabilen bzw. Mismatch-Repair-defizienten (MSI-H/dMMR) soliden Tumoren untersucht. In die aktualisierte Analyse (Stand 2025) wurden insgesamt 373 Patient*innen aus 18 Ländern eingeschlossen, von denen 95% eine dokumentierte MSI-H/dMMR-Alteration aufwiesen. Der überwiegende Teil der Patient*innen war stark vorbehandelt und hatte mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 53,7 Monate [1].

Der primäre Endpunkt, die objektive Ansprechrate (ORR), lag bei 33,8%. Dabei erreichten 10,7% der Patient*innen eine komplette Remission und 23,1% eine partielle Remission. Besonders hervorzuheben ist die ausgeprägte Dauerhaftigkeit der Therapieeffekte: Die mediane Ansprechdauer betrug 63,2 Monate, und nach 36 Monaten waren noch 69% der erzielten Remissionen anhaltend. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 4,0 Monaten, während das mediane Gesamtüberleben 19,8 Monate betrug; die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 39,2%.

Klinisch relevante und anhaltende Remissionen wurden über zahlreiche Tumorentitäten hinweg beobachtet, insbesondere beim Endometrium-, Magen-, Dünndarm-, Ovarial-, biliären und pankreatischen Karzinom. Beim Endometriumkarzinom, der häufigsten Entität in dieser Kohorte, be-

trug die ORR 50%. Diese Ergebnisse unterstreichen die tumoragnostische Wirksamkeit der PD-1-Blockade bei MSI-H/dMMR-Tumoren [1].

In einer gepoolten Analyse mehrerer früher Phase-I- und Phase-II-Studien (KEYNOTE-016, -164, -012, -028 und -158), die insgesamt 149 Patient*innen mit 15 unterschiedlichen Tumorentitäten einschloss, wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei dieser Patientenkohorte weiter untermauert: Unter Pembrolizumab wurde eine objektive Ansprechrate von etwa 40% beobachtet. Fast 4 von 5 (78%) der Responder zeigten ein Ansprechen über mehr als sechs Monate. Diese Beobachtungen markierten einen konzeptionellen Wendepunkt in der Onkologie und führten 2017 zur ersten tumoragnostischen Zulassung eines onkologischen Arzneimittels, als die FDA Pembrolizumab für alle fortgeschrittenen soliden Tumoren mit dMMR/MSI-H nach Therapieversagen genehmigte. Damit wurde erstmals ein molekularer Biomarker – und nicht die histologische Tumorentität – zum zentralen Kriterium für eine therapeutische Indikation [2, 3].

Das metastasierte kolorektale Karzinom mit dMMR/MSI-H stellt innerhalb dieser Entwicklung das paradigmatische Erfolgsmodell dar. Etwa 5% aller metastasierten Kolorektalkarzinome weisen einen dMMR-Status auf. In der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 8HW wurde die duale Immuncheckpoint-Blockade mit Nivolumab und Ipilimumab in der Erstlinie mit einer Chemotherapie verglichen. Nach einem medianen Follow-up von 31,5 Monaten zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten der dualen Immuntherapie mit einer 24-Monats-PFS-Rate von 72% gegenüber 14% unter Chemotherapie. Der Zugewinn im progressionsfreien Überleben betrug nach Analyse der restricted mean survival time 10,6 Monate [4]. In aktuellen Auswertungen erwies sich die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zudem als signifikant überlegen ge-

genüber der Nivolumab-Monotherapie, womit sich die duale Immuncheckpoint-Blockade als neuer Therapiestandard in diesem Setting etabliert hat [5].

Außerhalb der gastrointestinalen Onkologie nimmt das Endometriumkarzinom eine Sonderstellung ein, da es die höchste MSI-H-Prävalenz aller soliden Tumoren aufweist. Schätzungsweise 20–30 % der fortgeschrittenen Endometriumkarzinome sind dMMR/MSI-H. Analog zu den gastrointestinalen Tumoren konnte auch hier ein substantieller Nutzen der Immuntherapie nachgewiesen werden. In einer Phase-II-Studie zeigte Pembrolizumab als Monotherapie eine ORR bis 58 %, ein medianes PFS bis 23,5 Monate und ein medianes OS von 40 Monate [6]. In der Phase-III-Studie RUBY führte die Zugabe des PD-1-Inhibitors Dostarlimab zur Erstlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit dMMR-Tumoren zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, mit einer 2-Jahres-PFS-Rate von 61 % gegenüber 16 % unter alleiniger Chemotherapie [7].

Neben diesen großen Tumorentitäten existieren auch für seltenere dMMR/MSI-H-Tumoren des Gastrointestinaltrakts, darunter cholangiozelluläre und pankreatische Karzinome mit einer MSI-H-Prävalenz von jeweils etwa 1 %, wachsende Evidenzen für eine klinische Wirksamkeit der PD-1-Blockade. Daten aus Fallserien, retrospektiven Analysen und europäischen Real-World-Kohorten zeigen, dass auch in diesen Entitäten objektive und teils langanhaltende Remissionen erzielt werden können [8, 9]. Allerdings sind die Ansprechraten und die Dauer der Krankheitskontrolle im Vergleich zu klassischen dMMR-Entitäten wie dem Rektum- oder Kolonkarzinom geringer, was auf eine ausgeprägte organspezifische Heterogenität der Immunantwort hinweist [10].

Neoadjuvante/ Perioperative Immuntherapie und organ-erhaltende Strategien

Die hohe Sensitivität dMMR-Tumoren gegenüber PD-1-Blockade wurde auch im frühen, potenziell kurativen Stadium untersucht. In einer prospektiven Phase-II-Studie untersuchten Cercek et al. die neoadjuvante PD-1-Blockade mit Dostarlimab bei Patient*innen mit Stadium I–III dMMR-

soliden Tumoren, die grundsätzlich für eine kurative Resektion vorgesehen waren. Nach einer sechsmonatigen Therapie wurden Patient*innen mit klinischer Komplettremission (cCR) in ein strukturiertes, nicht-operatives Management überführt, während bei Residualtumor eine chirurgische Resektion vorgesehen war. Insgesamt wurden 117 Patient*innen analysiert. Sämtliche Patient*innen mit dMMR-Rektumkarzinom, die die Therapie abschlossen, erreichten eine cCR und verzichteten auf eine Operation; die Nachhaltigkeit des Ansprechens wurde durch eine anhaltende cCR nach zwölf Monaten bestätigt. Auch bei dMMR-Nicht-Rektum-Tumoren zeigte sich eine relevante Wirksamkeit, sodass insgesamt 84 von 103 behandelten Patient*innen eine cCR erzielten und 82 ohne chirurgischen Eingriff behandelt werden konnten. Die 2-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate betrug 92 % [11].

Auffällig war jedoch eine ausgeprägte entitätsspezifische Heterogenität des Ansprechens. Während die höchsten Remissionsraten beim dMMR-Rektumkarzinom beobachtet wurden und auch Kolon-, urotheliale sowie hepatobiliäre Tumoren relevante Ansprechraten zeigten, fielen diese bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts oder der Prostata trotz dMMR-Status deutlich geringer aus. Diese Befunde verdeutlichen, dass selbst innerhalb eines klar definierten molekularen Subtyps zusätzliche Faktoren wie Tumormikroumgebung, Immuninfiltration, intratumorale Heterogenität oder organspezifische Immunbarrieren die Tiefe des Ansprechens maßgeblich beeinflussen.

Bereits in einer früheren prospektiven Phase-II-Studie konnte dieselbe Arbeitsgruppe zeigen, dass insbesondere lokal fortgeschrittene dMMR-Rektumkarzinome ideale Kandidaten für ein immunotherapie-basiertes Non-Operative-Management darstellen. In dieser Studie erhielten Patient*innen eine sechsmonatige, alleinige PD-1-Blockade mit Dostarlimab ohne begleitende Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation. Alle 41 Patient*innen, die die Therapie abschlossen, erreichten ein klinisches Komplettansprechen; keine zusätzliche onkologische Therapie war erforderlich, und es trat weder ein lokales noch ein distantes Rezidiv auf. Bei 20 Patient*innen konnte eine anhalten-

de cCR mit einem medianen Follow-up von 28,9 Monaten dokumentiert werden. Diese Ergebnisse belegen eindrucksvoll, dass beim lokal fortgeschrittenen dMMR-Rektumkarzinom ein organerhaltendes, nicht-operatives Therapiekonzept ohne onkologische Einbußen möglich ist [12].

Auch bei dMMR/MSI-H-Magen- und gastroösophagealen Adenokarzinomen, deren MSI-H-Prävalenz je nach Population zwischen etwa 8 % und 20 % liegt, wurden in jüngerer Zeit vielversprechende Ergebnisse mit chemotherapiefreien Immuntherapiekonzepten erzielt. In der Phase-II-Studie NEONIPGA wurde bei lokalisiertem, resektablem dMMR/MSI-H-Magen- bzw. AEG-Adenokarzinom eine perioperative Immuntherapie mit neoadjuvanten Nivolumab und Ipilimumab, gefolgt von Operation und adjuvanten Nivolumab, untersucht. Von 32 eingeschlossenen Patient*innen unterzogen sich 29 einer Resektion, sämtlich mit R0-Status, und bei 58,6 % wurde eine pathologische Komplettremission erreicht. Drei Patient*innen zeigten eine komplette endoskopische Remission und verzichteten auf eine Operation. Die Therapie war insgesamt gut verträglich und nach einem medianen Follow-up von 14,9 Monaten trat kein Rezidiv auf [13].

Ergänzend hierzu untersuchte die INFINITY-Studie eine chemotherapiefreie duale Immuncheckpoint-Blockade mit Tremelimumab und Durvalumab bei resektablem dMMR/MSI-H-Magen- und GEJ-Adenokarzinom sowohl in einer neoadjuvanten Strategie mit anschließender Operation als auch in einem definitiven, nicht-operativen Ansatz. In der neoadjuvanten Kohorte erreichten 60 % der Patient*innen eine pathologische Komplettremission und 80 % eine major pathologic response; nach einem medianen Follow-up von 28,1 Monaten lagen das 24-Monats-progressionsfreie Überleben bei 85 % und das Gesamtüberleben bei 92 %. Gleichzeitig zeigte sich, dass T4-Tumore deutlich geringere pCR-Raten aufwiesen. Im nicht-operativen Arm wurde bei 76 % eine klinische Komplettremission erzielt; ein lokaler Regrowth konnte erfolgreich chirurgisch saniert werden. Begleitende Analysen identifizierten zirkulierende Tumor-DNA als vielversprechenden Marker zur Response-Bewertung und frühen Rezidiverkennung [14].

Ein weiteres zentrales Beispiel für die Effektivität neoadjuvanter Immuntherapie stellt die Phase-II-Studie NICHE-2 beim lokal fortgeschrittenen dMMR-Kolonkarzinom dar. In dieser Studie erhielten Patient*innen eine sehr kurze, chemotherapiefreie neoadjuvante Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab, gefolgt von einer Operation innerhalb von sechs Wochen. Trotz eines hohen Anteils an cT4-Tumoren wurden außergewöhnlich hohe pathologische Ansprechraten beobachtet und nach einem medianen Follow-up von 36,5 Monaten waren sämtliche Patient*innen rezidivfrei, entsprechend einer 3-Jahres-DFS von 100%. Parallel durchgeführte ctDNA-Analysen zeigten eine frühe und konsistente Clearance unter Therapie, was das Potenzial dieses Biomarkers für Therapiekontrolle und Risikostratifizierung unterstreicht [15].

Resistenzmechanismen und Herausforderungen

Trotz der insgesamt hohen und klinisch eindrucksvollen Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Blockade bei Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität bzw. defektem DNA-Mismatch-Repair (MSI-H/dMMR), besteht weiterhin ein relevanter Optimierungsbedarf, insbesondere im Umgang mit primär oder sekundär resistenten Krankheitsverläufen. Daten aus den bisherigen klinischen Studien, Metaanalysen und Real-World-Kohorten zeigen konsistent, dass ein Subset an Patienten mit MSI-High/dMMR Status primär resistent ist auf die Immuntherapie. Sogar in der CheckMate 8HW trotz der dualen Immuntherapie-Blockade lag diese Prozentzahl bei circa 11% [4]. Dieses Phänomen der primären Resistenz wurde unter anderem in multizentrischen Real-World-Analysen europäischer Konsortien beschrieben und lenkt den Fokus auf biologisch definierte Subgruppen mit unzureichendem therapeutischem Nutzen.

- **Tumor-intrinsische Faktoren:** Von besonderer Relevanz scheint der Interferon- γ -Signalweg zu sein. Frameshift- oder Inaktivierungsmutationen in JAK1 oder JAK2, wie sie bei MSI-H-Tumoren auftreten können, führen zu einer gestörten IFN- γ -Signaltransduktion mit konsekutiver Reduktion der MHC-I-Expression und verminderter Immun-

kennung. Das Fehlen dieser zentralen Achse der antitumoralen Immunantwort wird konsistent mit einer Resistenz gegenüber PD-1-Blockade in Verbindung gebracht. [16].

- **Heterogenität:** Zusätzlich stellt die Heterogenität in der Testung und die intratumorale Heterogenität eine erhebliche klinische Hürde dar. Insgesamt wurden 30 Patient:innen mit einem Kolorektalkarzinom von der prospektiven BLOOMSI-Studie untersucht und es zeigte sich nur eine mäßige Übereinstimmung zwischen lokalen und zentralen Tests ($\approx 81\%$) sowie zwischen Immunhistochemie und PCR/NGS ($\approx 68\%$). Die objektive Ansprechraten lag insgesamt bei etwa 50%, war jedoch nahe null bei testdiskordanten Fällen [17]. Zudem können innerhalb eines Tumors oder zwischen verschiedenen Metastasen koexistierende Populationen aus dMMR- und pMMR-Zellen oder variable Expressionsmuster von Checkpoint-Liganden vorliegen. Dieses Nebeneinander immunologisch sensibler und resistenter Klone kann dazu führen, dass einzelne Läsionen unter Therapie regressieren, während andere simultan progredient bleiben. Für die klinische Praxis ergibt sich daraus die Notwendigkeit einer engmaschigen radiologischen und gegebenenfalls histologischen Verlaufsbeurteilung, einschließlich gezielter Biopsien von Nicht-Responder-Läsionen, um frühzeitig adaptive Therapiestrategien einleiten zu können [18].
- **Tumor-Mikroumgebung:** Auch die Tumormikroumgebung spielt eine zentrale Rolle bei der Modulation des Therapieansprechens. Selbst bei hoher Neoantigenlast kann ein immunsuppressives Milieu die Effektivität der Checkpoint-Inhibition erheblich limitieren. Besonders gut untersucht ist die WNT/ β -Catenin-Signalachse, deren Überaktivierung – beispielsweise infolge von APC- oder KRAS-Mutationen – mit einem Ausschluss von T-Zellen aus dem Tumorgewebe einhergeht. MSI-H-Karzinome mit aberranter WNT-Signatur weisen signifikant geringere Infiltrationsraten durch zytotoxische T-Lymphozyten auf und zeigen ein schlechteres Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren. Ähnliche Effekte wurden für einen überschießenden TGF- β -Signalweg beschrieben.

ben, der über stromale Fibrose, T-Zell-Erschöpfung und funktionelle Immunsuppression zu einer verminderten Wirksamkeit der Immuntherapie beitragen kann. Mutationen im TGF- β -Rezeptor II oder in SMAD4, wie sie bei MSI-H-Kolorektalkarzinomen vorkommen, können diese Mechanismen weiter verstärken. Diese Erkenntnisse haben bereits zur Entwicklung erster klinischer Studien geführt, in denen eine pharmakologische Inhibition des TGF- β -Signalwegs mit dem Ziel der Überwindung immunologischer Resistenzmechanismen untersucht wird. Darüber hinaus exprimieren MSI-H-Tumoren häufig zusätzliche inhibitorische Checkpoints wie CTLA-4, LAG-3 oder TIM-3, was auf eine multifaktorielle Immunsuppression innerhalb der Tumormikroumgebung hinweist und die rationale Grundlage für kombinatorische Immuntherapiestrategien bildet [19].

- **Externe Faktoren:** Auch patientenbezogene Einflüsse sind als Herausforderung erkannt worden. Insbesondere das *Darmmikrobiom* rückt in den Fokus: Es gibt Evidenz, dass eine Dysbiose der Darmflora mit reduziertem ICI-Ansprechen einhergeht. So wurde beobachtet, dass der Einsatz von Breitbandantibiotika um den Startzeitpunkt der Immuntherapie herum die Wirksamkeit von ICIs beeinträchtigen kann. [20].

Offene Fragen und zukünftige Forschungsansätze

Die Immun-Checkpoint-Therapie bei MSI/dMMR-Tumoren hat in kurzer Zeit beeindruckende Erfolge erzielt, wirft jedoch zugleich neue klinische und wissenschaftliche Fragen auf. Einige zentrale Aspekte für zukünftige Forschungen und die Weiterentwicklung der Therapielandschaft sind:

1. **Optimale Integration in kurative Therapiekonzepte:** Eine der bedeutendsten aktuellen Entwicklungen ist der Einsatz der Immuntherapie in frühen, potenziell kurativen Krankheitsstadien mit dem Ziel, Heilungsraten zu erhöhen, Übertherapien zu vermeiden und invasive Therapien zu reduzieren. Die Ergebnisse der INFINITY-Studie sowie der neoadjuvanten PD-1-Blockade mit Dostarlimab beim dMMR-Rektumkarzi-

nom belegen eindrucksvoll das Potenzial organerhaltender, nicht-operativer Therapiekonzepte. Um das Konzept in weiteren Tumorentitäten weiterzuentwickeln, bedarf es mehr und größere Studien mit klaren Kriterien und Definitionen für Organerhaltung.

2. Patientenselektion und Kombinations-therapien: Trotz der hohen Wirksamkeit der PD-1-Blockade bleibt ein Subset Anteil der MSI-H/dMMR-Tumoren primär oder sekundär resistent. Perspektivisch könnten Genexpressions-signaturen, molekulare Subtypen und das Mikrobiom in multifaktorielle Vorhersagemodelle integriert werden [21]. Weiters relevant sind Kombinations-therapien: Die duale Checkpoint-Inhibition mit Nivolumab und niedrig dosiertem Ipilimumab erwies sich in der Erstlinie des metastasierten MSI-H-Kolorektalkarzinoms als der Chemotherapie und der PD-1-Monotherapie klar überlegen – unabhängig vom RAS- oder BRAF-Status. Weitere Strategien zielen auf zusätzliche inhibitorische Checkpoints (z. B. LAG-3, TIM-3), immunmodulierende Signalwege (u. a. TGF- β , IL-8), myeloide Immunsuppression sowie antiangiogene Kombinationen zur Verbesserung der Immunzellinfiltration [21].
3. Dauer der Therapie und Langzeitverlauf: Die optimale Dauer der Immuntherapie bei exzellentem Ansprechen ist bislang nicht definiert. In den meisten Studien wurde eine fixe Therapie-dauer von zwei Jahren gewählt, obwohl viele Patient*innen zu diesem Zeitpunkt eine komplette Remission erreicht haben. Langzeitbeobachtungen legen nahe, dass ein Teil der Patient*innen auch nach Therapieende dauerhaft krankheitsfrei bleibt, was auf eine immunologische Gedächtnisbildung hindeutet. Gleichzeitig wurden jedoch auch Spätrezidive beschrieben. Unklar bleibt zudem das optimale Vorgehen bei Progress nach initialem Ansprechen, insbesondere ob eine erneute oder intensivierte Immuncheckpoint-Blockade im Sinne einer Salvage-Strategie sinnvoll ist.

FAZIT

Die Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibition hat die Therapie von MSI-H/dMMR-Tumoren grundlegend verändert und eröffnet vielen Patient*innen die Perspektive auf eine langfristige Krankheitskontrolle oder sogar Heilung. Insbesondere in der gastrointestinalen Onkologie und beim Endometriumkarzinom sind PD-1/PD-L1-Inhibitoren heute fester Bestandteil therapeutischer Standards. Gleichzeitig bleibt die Identifikation von Non-Respondern sowie die Entwicklung wirksamer Strategien zur Überwindung von Resistenz eine zentrale Herausforderung. Die Therapielandschaft der Immun-Checkpoint-Inhibition bei MSI-H/dMMR-Tumoren bleibt damit hochdynamisch – und die bisherigen Erfolge markieren erst den Beginn einer zunehmend präzisen, biomarkerbasierten Krebsimmuntherapie.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



PD Dr. med. Hossein Taghizadeh, PhD MSc

Facharzt für Innere Medizin mit Spezialisierung auf Hämatologie und Onkologie. Er ist als Oberarzt an der Onkologie des Universitätsklinikums St.

Pölten tätig und leitet den Bereich der internistischen Uroonkologie. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen insbesondere urologische Tumorerkrankungen sowie gastrointestinale und hepatobiliäre Karzinome.



Univ. Prof. Dr. Dr. h. c. Christoph Zielinski

Facharzt für Innere Medizin, Klinische Immunologie und Onkologie. Er war Vorstand der Univ.-Klinik für Innere Medizin I der MedUni Wien und

Vizektor für klinische Angelegenheiten. Seit 2020 leitet er ärztlich die Wiener Privatklinik. Er gründete „Leben mit Krebs“ und CECOG; Schwerpunkte sind Immuntherapie und personalisierte Medizin.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Hossein Taghizadeh, PhD MSc
Onkologie Universitätsklinikum St. Pölten
Dunant-Platz 1
3100 St. Pölten
Niederösterreich
Österreich
hossein.taghizadeh@stpoelten.lknoe.at

Literatur

- [1] Marabelle A, O'Malley DM, Hendifar AE et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. *Nat Cancer* 2025; 6 (2): 253–258. doi:10.1038/s43018-024-00894-y
- [2] Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site – When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med* 2017; 377 (15): 1409–1412
- [3] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (13): 3753–3758
- [4] Andre T, Elez E, Van Cutsem E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391 (21): 2014–2026
- [5] Andre T, Elez E, Lenz H 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: 383–395
- [6] Bellone S, Roque DM, Iegler ER et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer* 2022; 128 (6): 1206–1218
- [7] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388 (23): 2145–2158. doi:10.1056/NEJMoa2216334
- [8] Campo-Le-Brun I, Grapinet E, Aurillac V et al. Real-world efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient biliary tract cancer: An AGEO study. *Eur J Cancer* 2025; 227: 115670
- [9] Taieb J, Sayah L, Henrich K et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort. *Eur J Cancer* 2023; 188: 90–97
- [10] Wani SA, Khan A, Habib K et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with unresectable metastatic colon cancer with microsatellite instability high or mismatch repair deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43 (Suppl. 16): e15543–e15543

- [11] Cercek A, Foote MB, Rousseau B et al. Non-operative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors. *N Engl J Med* 2025; 392 (23): 2297–2308
- [12] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386 (25): 2363–2376
- [13] Andre T, Tougeron D, Piessen G et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2023; 41 (2): 255–265. doi:10.1200/JCO.22.00686
- [14] Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S et al. Tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant or non-operative management strategy of patients with microsatellite instability-high resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the INFINITY study by GONO. *Ann Oncol* 2025; 36 (3): 285–296. doi:10.1016/j.annonc.2024.11.016
- [15] Chalabi M, Verschoor YL, Tan PD et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390 (21): 1949–1958
- [16] Teng HW, Wang T, Lin C et al. Interferon Gamma Induces Higher Neutrophil Extracellular Traps Leading to Tumor-Killing Activity in Microsatellite Stable Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther* 2024; 23 (7): 1043–1056
- [17] Lebedeva A, Taraskina A, Grigoreva T et al. The Role of MSI Testing Methodology and Its Heterogeneity in Predicting Colorectal Cancer Immunotherapy Response. *Int J Mol Sci* 2025; 26 (7). doi:10.3390/ijms26073420
- [18] Sobral D, Martins M, Kaplan S et al. Genetic and microenvironmental intra-tumor heterogeneity impacts colorectal cancer evolution and metastatic development. *Commun Biol* 2022; 5 (1): 937
- [19] Salem ME, Andre T, El-Refai SM et al. Impact of RAS mutations on immunologic characteristics of the tumor microenvironment (TME) in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch-repair-deficient (dMMR) colorectal cancer (CRC). *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40 (Suppl. 16): 3067–3067
- [20] ChengSHan Z et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in patients with microsatellite-instability-high gastrointestinal cancer resistant to immunotherapy. *Cell Rep Med* 2024; 5 (1): 101355
- [21] Heregger R, Huemer F, Steiner M et al. Unraveling Resistance to Immunotherapy in MSI-High Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (20). doi:10.3390/cancers15205090

Bibliografie

TumorDiagn u Ther 2026; 47: 512–516

DOI 10.1055/a-2783-8634

ISSN 0722-219X

© 2026. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany