



© Г.А. Янус^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, А.Н. Ершова^{1,2}, Д.Е. Мартыненко²,
 К.А. Липендина², С.Н. Алексахина², Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Микросателлитная нестабильность и общая мутационная опухолевая нагрузка как маркеры эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Grigory A. Yanus^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Anastasia N. Ershova^{1,2}, Darya E. Martynenko²,
 Ksenia A. Lipendina², Svetlana N. Aleksakhina², Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3}

Microsatellite Instability and Total Tumor Mutational Burden as Markers of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Colorectal Cancer

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Внедрение иммунотерапии в практику лечения метастатического колоректального рака совершило революцию в этой области онкологии, как и во многих других: до 30–40 % неизлечимых больных, которым показаны ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИК-ТИО), демонстрируют стойкий ответ на лечение. До недавнего времени при колоректальном раке назначение иммунотерапии зависело от бинарного молекулярного/иммуногистохимического предиктора: наличия или отсутствия микросателлитной нестабильности/дефекта репарации неспаренных оснований ДНК в диссеминированной опухоли толстой кишки. В настоящее время возможности применения ИКТИО при раке толстой кишки (РТК) быстро расширяются. Так, доказана их польза в неоадьювантном режиме и при выявлении наследственных и соматических мутаций в генах ДНК-полимераз, обладающих редактирующим действием (POLE/POLD1). Выполнен колоссальный объем исследований, призванных охарактеризовать биологическую роль и клиническую значимость мутационной опухолевой нагрузки, отдельных драйверных мутаций, экспрессионных характеристик опухолевой клетки, микроокружения опухоли, системного состояния иммунитета и т. д. Настоящий обзор призван осветить современные представления о роли и механизмах влияния высокой мутационной опухолевой нагрузки, связанной и не связанной с микросателлитной нестабильностью/дефицитом системы репарации неспаренных оснований ДНК, на реализацию эффекта иммунотерапии.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; мутационная опухолевая нагрузка; иммунотерапия; колоректальный рак; ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

The introduction of immunotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (CRC) has revolutionized this and many other areas of oncology, with up to 30–40 % of patients with incurable disease eligible for immune checkpoint inhibitors (ICIs) achieving durable responses. Until recently, the administration of immunotherapy in CRC depended on a binary molecular/immunohistochemical predictor: the presence or absence of microsatellite instability/mismatch DNA repair deficiency (dMMR) in metastatic CRC. Currently, the potential applications of ICI in CRC are expanding rapidly. For example, their efficacy has been demonstrated in the neoadjuvant setting and in cases with hereditary and somatic mutations in the DNA polymerases POLE/POLD1. A tremendous amount of research has been done to characterize the biological role and clinical significance of tumor mutational burden, individual driver mutations, tumor cell expression characteristics, tumor microenvironment, systemic immunity, etc. This review aims to highlight the current understanding of the role and mechanisms of influence of high mutational tumor burden, either related or unrelated to microsatellite instability/dMMR, on the effect of immunotherapy.

Keywords: microsatellite instability; tumor mutation burden; immunotherapy; colorectal cancer; immune checkpoint inhibitors

Для цитирования: Янус Г.А., Иевлева А.Г., Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Липендина К.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность и общая мутационная опухолевая нагрузка как маркеры эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (4): 956-966.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2205

For Citation: Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva, Anastasia N. Ershova, Darya E. Martynenko, Ksenia A. Lipendina, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyanitov. Microsatellite instability and total tumor mutational burden as markers of immune checkpoint inhibitor efficacy in colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 956-966. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2205

✉ Контакты: Янус Григорий Аркадьевич, octavedoctor@yandex.ru

Введение

Уже первые клинические испытания блокаторов PD1/PD-L1 показали, что рак толстой кишки (РТК) в целом плохо поддается иммунотерапии, но в отдельных случаях опухоли данной локализации демонстрируют чрезвычайно выраженный и стойкий ответ на лечение [1, 2]. Изучение таких случаев («супер-респондеров») привело к установлению роли микросателлитной нестабильности (high-level microsatellite instability, MSI-H) в качестве основного предиктивного маркера эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) [2–4]. В самом деле ряд клинических испытаний продемонстрировал, что монотерапия метастатического MSI-H РТК блокаторами PD1/PD-L1 приводит к контролю заболевания в 69–70,6 % случаев и частоте объективных ответов, достигающей 31,1–43,8 % [5, 6]. В случае объективного ответа крайне вероятно длительная ремиссия/излечение от заболевания [6]. Еще более эффективна комбинированная терапия блокаторами PD1/PD-L1 и CTLA4: 65–69 % случаев объективного ответа, и 81–84 % случаев контроля заболевания [7–9]. Итоги клинических испытаний позволили включить иммунотерапию в стандарты лечения метастатического MSI-H РТК в первой линии [10, 11]. Даже в случае отсутствия полного ответа нередко удается осуществить конверсию (олиго)метастатической болезни в резектабельное новообразование [12]. В связи с рядом удачных испытаний неоадьювантной иммунотерапии местнораспространенного MSI-H РТК, на момент написания данного обзора ИКТИО уже вошли в руководство NCCN в качестве оптимального метода лечения MSI-H РТК, прорастающего в иные органы (T4b) и прочих местнораспространенных нерезектабельных опухолей толстой кишки [11]. В самом деле, частота полного патоморфологического ответа в этом контексте достигает порядка 60–75 %, частота прогрессирования на фоне лечения составляет всего несколько процентов, а послеоперационные рецидивы исключительно редки [13–18]. Перспективным представляется использование «выжидательной тактики» у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, продемонстрировавшим полный клинический ответ на иммунотерапию [19]. Бо-

лее спорно применение иммунотерапии в адьювантном режиме лечения MSI-H РТК II стадии среди пациентов с высокой степенью риска [18].

Несмотря на все эти выдающиеся достижения иммунотерапии, порядка 15–20 % больных с метастатическим MSI-H РТК демонстрируют первичную резистентность к ИКТИО, а примерно в 15–30 % случаев контроль заболевания оказывается нестойким и быстро завершается с возникновением вторичной иммунорезистентности. Безусловно, очень важной находкой было бы выявление новых маркеров, позволяющих заблаговременно выявить категории больных MSI-H РТК, не способных получить пользу от ИКТИО, нуждающихся в двойной блокаде PD1/PD-L1 и CTLA4 или химиоиммунотерапии. Кроме того, не прекращаются поиски категорий микросателлит-стабильных опухолей толстой кишки, чувствительных к иммунотерапии. В частности, важнейшим достижением 2024 г. стало надежное установление предиктивной роли мутаций POLE/POLD1 как маркеров эффективности ИКТИО для лечения РТК [11, 20]. Интересны результаты исследований роли иммунотерапии или химиоиммунотерапии для лечения местнораспространенного РТК без микросателлитной нестабильности (microsatellite stable, MSS) или отдельных категорий метастатического MSS РТК [13, 21, 22]. Данный обзор посвящён подробному анализу ассоциаций между разными типами гипермутабельности и эффективностью иммунотерапии (рис. 1).

Микросателлитная нестабильность: определение, биологическая роль, методы выявления

Микросателлитная нестабильность — давно известная разновидность гипермутабельности, для которой особенно характерно появление инсерций/делеций в последовательностях ДНК, представляющих собой длинные повторы из 1–6 нуклеотидов (т. н. «микросателлитные повторы») [23]. Для детекции данного феномена обычно применяют панели из нескольких высокоспецифичных микросателлитных маркеров — их длина оказывается измененной лишь в опухолях, геном которых действительно демонстрирует значимую микросателлитную нестабильность (MSI-H). На данный момент наиболее распространена

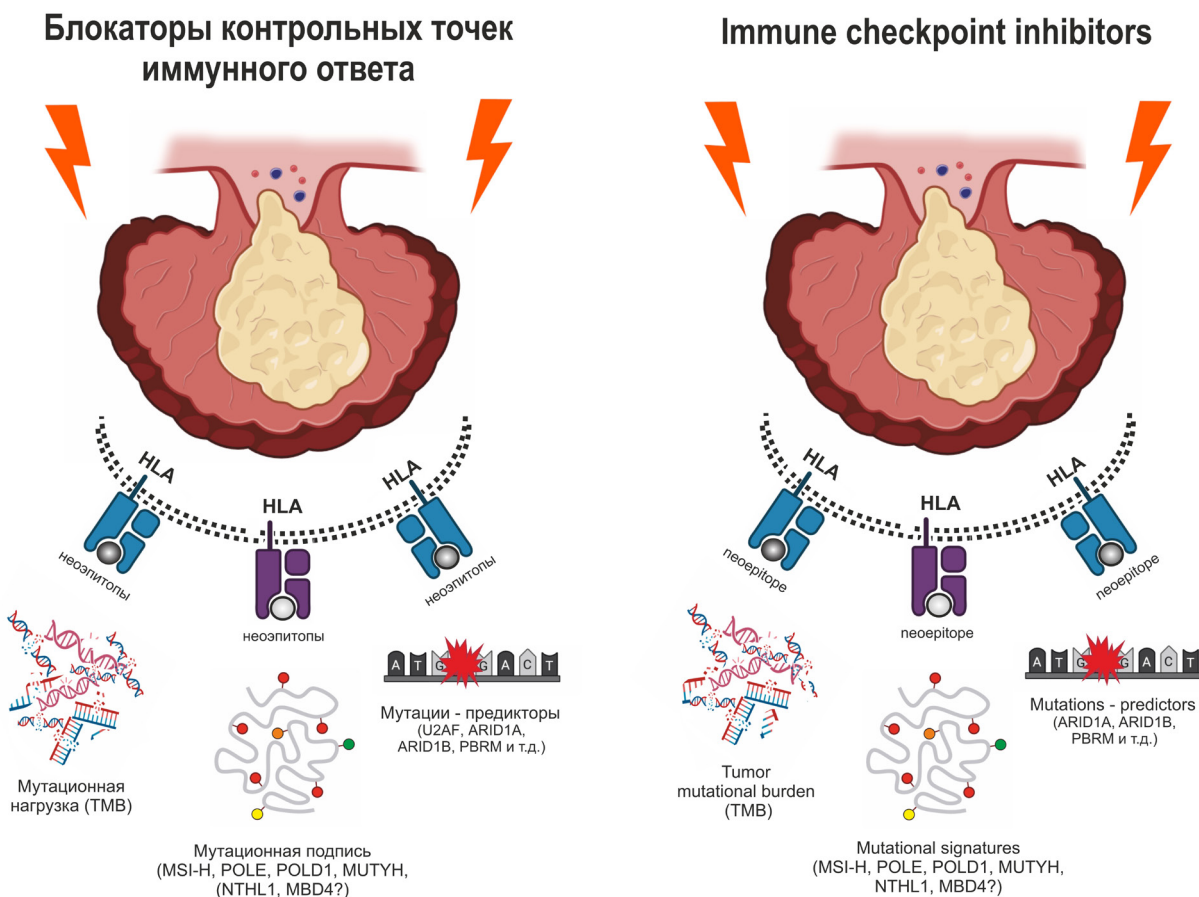


Рис. 1. ДНК-маркеры эффективности ИКТИО
Fig. 1. DNA markers for prediction of ICI efficacy

панель, предложенная на конференции 1997 г. в г. Bethesda, а также пентаплексная панель мононуклеотидных маркеров, которые практически не демонстрируют наследственных изменений длины [24]. Использование таких маркеров позволяет обойтись без сравнения нормальной и опухолевой ткани, т. к. выявленные в опухоли инсерции/делеции с большой вероятностью имеют соматическое происхождение. Помимо этого, разными исследователями предложен целый ряд альтернативных панелей, различающихся по количеству входящих маркеров, универсальности и специфичности. Кроме ПЦР-анализа, микросателлитную нестабильность можно детектировать при помощи таргетного секвенирования нового поколения. Последний подход наиболее универсален и более информативен в отношении опухолей внекишечных локализаций [25].

Причина микросателлитной нестабильности — биаллельный дефект одного из четырех основных генов системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR: гены MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) [26]. Гетерозиготные наследственные мутации в данных локусах ассоциированы с синдромом Линча (как правило, в опухолях наблюдается утрата второго аллеля поврежденного наследственной мутацией

гена). Здесь стоит упомянуть, что приблизительно 10 % опухолей толстой кишки, возникших у носителей патогенных наследственных мутаций, ассоциированных с синдромом Линча, возникают, вероятно, вне всякой связи с типичным патогенезом этого синдрома, и не демонстрируют микросателлитную нестабильность [27]. Особенно это касается более низкопенетрантных генов MSH6 и PMS2. У больных среднего возраста нередко встречаются биаллельные соматические мутации какого-либо из четырех генов репарации неспаренных оснований. Однако самая частая причина феномена MSI — гиперметилирование промотора гена MLH1 в контексте так называемого «метилиаторного фенотипа» РТК, встречающегося преимущественно у пожилых пациентов и при опухолях правосторонней локализации. Для подобных новообразований характерна высокая частота мутаций V600E в гене BRAF. Мутации в генах MMR и «эпимутации» (метилирование MLH1), а также соматические мутации BRAF V600E сочетаются крайне редко. На практике дефицит (недостаточность) системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficiency, dMMR) можно обнаружить благодаря отсутствию ядерного окрашивания опухолевых клеток антителами к белкам MMR.

Частота микросателлитной нестабильности при РТК сильно зависит от характеристик конкретной изучаемой когорты пациентов: помимо ассоциации с крайними возрастными группами и правосторонней локализацией опухоли, MSI-H/dMMR — это благоприятный прогностический признак. Такие опухоли могут демонстрировать быстрый местный рост, но не распространяться по организму гематогенным путем в силу гипермутабельности и высокой иммуногенности. Поэтому среди метастатического РТК доля MSI-H неоплазм составляет порядка 4 %, а наивысшей частоты такая категория неоплазм достигает среди опухолей T4bM0 (> 25 %, причем в местнораспространенных правосторонних новообразованиях частота MSI-H приближается к 50 %) [17]. Важно, что чувствительность MSI-H/dMMR РТК к стандартной химиотерапии снижена, поэтому до появления иммунотерапии микросателлитная нестабильность являлась признаком неблагоприятного прогноза при нерезектабельных/метастатических опухолях [28, 29].

Так как паттерн ядерного окрашивания генов MMR обычно указывает на поврежденный ген, а ИГХ доступна даже в условиях ограниченной материальной обеспеченности, многие онкологические учреждения предпочитают рутинное определение dMMR при помощи ИГХ молекулярному анализу на предмет MSI-H. Хотя в типичных случаях исследования на dMMR и на MSI-H демонстрируют конкордантные результаты, в 1–5 % случаев результаты ИГХ и ПЦР-теста отличаются. Интересно, что по итогам нескольких наблюдений создается впечатление, что опухоли с расхождением молекулярного и ИГХ-диагноза в целом редко поддаются иммунотерапевтическому лечению [30–32]. Тем не менее следует помнить, что в реальной практике причины дискордантности весьма разнородны: это может быть и недостаточный опыт патоморфолога/артефакт ИГХ — субъективно оцениваемой методики; и малая доля опухолевых клеток в срезе, предоставленном для молекулярного анализа; миссенс-мутация в гене MMR, нарушающая функцию белка, но не мешающая дефектной молекуле транспортироваться в ядро и окрашиваться антителами; гетерогенность ядерного окрашивания, особенно характерная для белка MSH6 в резидуальной опухоли после неоадьювантной химиолучевой терапии и т. д. [33]. Важно, что «точка приложения» иммунотерапии в новообразованиях с микросателлитной нестабильностью — не сам дефект MMR, и даже не наличие повреждения маркерных микросателлитов, а общее повышение мутационной нагрузки, создающее предпосылки для появления неоантигенов (рис. 2).

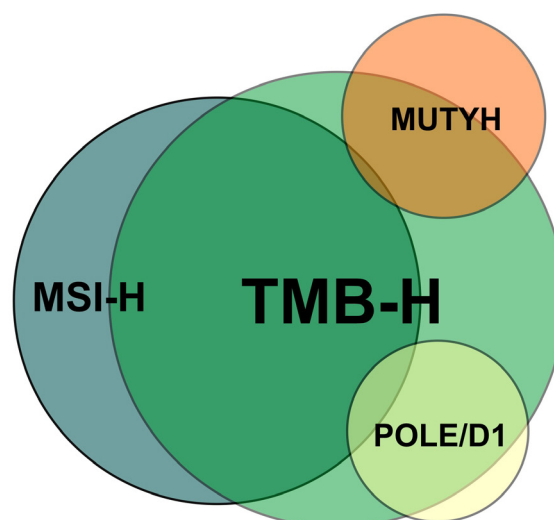


Рис. 2. Различные формы гипермутабельности, характерные для РТК

Fig. 2. Different types of hypermutability in CRC

Мутационная опухолевая нагрузка в контексте микросателлитной нестабильности и за ее пределами

Появление высокопроизводительного секвенирования позволило прямо оценить величину мутационной опухолевой нагрузки (tumor mutation burden, TMB) белок-кодирующей части генома и разграничить 85 % типичных (< 8,24 мутаций на 1 млн нуклеотидных пар экзома, мут/Мб) и 15 % гипермутабельных (> 12 мут/Мб) РТК [34]. Приблизительно 3/4 гипермутабельных опухолей кишки приходится на опухоли с микросателлитной нестабильностью. При ближайшем рассмотрении оказалось, что РТК, удовлетворяющие формальным критериям MSI-H/dMMR, достаточно гетерогенны в отношении величины TMB. Так, TMB зависит от конкретного гена, поврежденного мутацией или инактивированного эпигенетически: утрата ядерной экспрессии белкового комплекса MLH1/PMS2 (мутации и эпимутации MLH1) ассоциирована, в среднем, с меньшим числом соматических мутаций, чем утрата комплекса MSH2/MSH6 (мутации в гене MSH2), а также изолированная утрата MSH6 [35]. Около 6 % MSI-H/dMMR РТК вообще представляют собой неоплазмы с формально низкой/промежуточной мутационной нагрузкой (0–16 мут/Мб) [36]. Еще больше доля подобных опухолей среди внекишечных MSI-H неоплазм [37].

Кажется естественным предположение, что подобные опухоли должны оказываться среди случаев, демонстрирующих первичную резистентность к иммунотерапии или быстрое угасание эффекта от лечения. Следует, впрочем, отметить, что кластеризация РТК на основе пороговых значений 8–12 (10) мут/Мб по TMB вовсе не обязательно должна транслироваться

в точно такое же пороговое значение ТМВ для предсказания эффективности иммунотерапии. Оптимальное значение такого клинически осмысленного порога пока не установлено [38]. Кроме того, в фундаментальной работе TCGA 2012 г. и ряде других исследований ТМВ оценивалась на основе экзомного секвенирования (~ 30+ Мб). Между тем, в клинически ориентированных исследованиях даже сейчас намного реалистичнее использовать относительно малоформатные NGS панели (~ 1 Мб). Десятки известных платформ для оценки ТМВ имеют различный состав; также есть разные подходы к процедуре вычисления ТМВ — разделению реальной мутационной нагрузки и артефактов секвенирования, пан-опухолевых генетических дефектов и соматических повреждений в минорных субклонах опухоли, а в случае изолированного анализа опухолевой ткани — еще и разделения соматических мутаций и редких (эндемичных для отдельных этнических групп) наследственных вариантов [39]. Неудивительно, что, хотя зависимость вероятности ответа на ИКТИО от величины ТМВ представляется чуть ли не априорной, результаты реальных клинических исследований пока несколько противоречивы. Отсутствие стандартизации в определении ТМВ может быть одной из причин этих противоречий.

В одном из первых подобных исследований оказалось, что среди пациентов с очень высокой мутационной нагрузкой (> 37–41 мут/Мб) в MSI-H опухолях толстой кишки ответы на иммунотерапию практически универсальны, в то время как в опухолях с более низкой мутационной нагрузкой ответ на лечение встречается существенно реже, в 1/3 случаев, и длился недолго [40]. Работа была выполнена на малой серии случаев, всего 22 пациента. Анализ расширенной выборки MSI-H РТК показал, что мутационная нагрузка выше установленного авторами порога встречается в 65 % случаях подобных неоплазм. В другой небольшой выборке (44 пациента) порог чувствительности к иммунотерапии был определен в 10 мут/Мб [41]. В более крупном исследовании (110 пациентов) порог существенного снижения эффективности иммунотерапии составил 23 мут/Мб, а для опухолей с ТМВ > 40 мут/Мб было продемонстрировано дополнительное преимущество комбинации анти-PD-(L)1/анти-CTLA4 перед моноиммунотерапией [42]. Этот аспект — возможность определить категорию больных, нуждающихся в комбинированной терапии ИКТИО, представляется потенциально очень ценным. Пока что решение этого вопроса основывается на интегральной оценке неблагоприятных прогностических маркеров (большая опухолевая нагрузка, множественные метастазы,

пожилой возраст, канцероматоз брюшины): высокий риск оправдывает назначение комбинированного лечения [43]. В ещё одной работе, включившей в совокупности данные о лечении 103 пациентов с MSI-H, было показано негативное предиктивное значение низкой (< 12 мут/Мб) ТМВ, но не была выявлена зависимость между большей ТМВ и возрастающей эффективностью иммунотерапии [44]. Наконец, еще в одном недавнем исследовании не было выявлено никаких ассоциаций с уровнем мутационной нагрузки в MSI-H/pMMR РТК [45].

Важно, что гипермутабельные неоплазмы толстой кишки не ограничиваются категорией MSI-H/dMMR РТК: около 25–40 % подобных новообразований не имеют признаков дефекта системы MMR [34, 46]. Например, порядка 2–4 % случаев РТК (~ 0,5 % случаев метастатического РКТ) демонстрируют наличие наследственных или соматических мутаций в генах POLE/POLD1, полимераз, обладающих корректирующей (экзонуклеазной) активностью. Функция этих генов — копирование генома, и экзонуклеазная активность, обеспечиваемая специфическим доменом, позволяет радикально уменьшить число ошибок в копируемой нуклеотидной последовательности. Мутации, не инактивирующие ген полностью, но нарушающие работу экзонуклеазного домена, ассоциированы с необычайно высокой ТМВ (медиана ~ 160 мут/Мб), превышающей типичную для MSI-H неоплазм (медиана ~ 45–50 мут/Мб). POLE/POLD1-ассоциированные опухоли обладают рядом особенностей, роднящих их с опухолями с микросателлитной нестабильностью: это выраженная лимфоцитарная инфильтрация, относительно благоприятный прогноз, ассоциация с местным распространением и т. д. [20, 47]. Значительная доля мутаций POLE приходится всего на пять рекуррентных соматических вариантов (P286R, V411L, S297Y, A456P, S459F) [20]. Очень важным событием 2024 г. представляется публикация результатов исследования, в котором удалось продемонстрировать 89 % ответов POLE/POLD1-ассоциированных опухолей кишки на лечение ИКТИО (монотерапия и комбинация), причем практически все случаи клинического ответа демонстрировали стойкий характер [20]. Тем не менее нужно отметить значительную редкость POLE/POLD1-ассоциированных опухолей среди метастатических РТК.

Еще реже, по-видимому, встречаются опухоли с биаллельными наследственными мутациями в гене MUTYH — гене репарации (эксцизионная репарация оснований ДНК, base excision repair, BER), участвующем в устранении из генома продукта окисления гуанина (8-оксогуанин). Отсутствие устранения таких поврежденных нуклео-

тидов способствует накоплению в геноме замен вида G:C>A:T (8-оксогуанин комплементарен как цитозину, так и аденину) [48]. Давно замечено, что MUTYH-ассоциированные РТК демонстрируют относительно благоприятный прогноз, обильную лимфоцитарную инфильтрацию; и возникают на фоне полипоза/олигополипоза [49]. Диагностика MUTYH-ассоциированных РТК облегчается тем обстоятельством, что для них характерен только один тип повреждений в каскаде RAS-MAPK — это мутации p.G12C в гене KRAS. Кроме того, у большинства российских пациентов славянского этнического происхождения обнаруживается хотя бы одна из пан-европейских founder-мутаций MUTYH p.Y179C и p.G396D, либо частая в России мутация p.R245H [50]. У MUTYH-ассоциированных неоплазм также наблюдается несколько повышенная мутационная нагрузка, но, к сожалению, на сегодняшний день опубликовано лишь три сообщения о случаях лечения подобных пациентов ИКТИО (2 случая РТК, 1 случай рака желудка) [48, 51, 52]. Так как во всех этих случаях наблюдался стойкий ответ опухоли на терапию, можно ожидать, что будут проведены клинические испытания, обосновывающие эффективность подобного лечения этой редкой категории новообразований кишки. Можно отметить, что биаллельные дефекты некоторых других генов системы BER (NTHL1, MBD4) также ассоциированы с полипозом и РТК, а также накоплением специфических паттернов повреждений ДНК [53, 54]. Статус некоторых подобных рецессивных генов РТК пока не вполне ясен. Например, это касается биаллельных мутаций в гене MSH3, минорном гене MMR. Возможно, крайне редкие наследственные и намного более частые соматические дефекты этого гена ассоциированы со специфической «легкой» разновидностью микросателлитной нестабильности, не имеющей самостоятельного предиктивного значения, но дополнительно способствующей ответу на иммунотерапию в контексте MSI-H/dMMR РТК [55, 56]. Крайне интересная идея была реализована в недавних клинических исследованиях ARETHUSA и MAYA — без учета первоначальной мутационной опухолевой нагрузки, исследователи сделали попытку изменить ее уровень за счет рационально примененного химиотерапевтического лечения, и уже после этого назначить ИКТИО [57, 58]. Предварительно ими была отобрана подгруппа метастатических pMMR РТК с дефектом гена MGMT (ген, исправляющий нарушения метилирования). Поиск велся среди KRAS-позитивных неоплазм, и привел к выявлению около 15 % потенциальных участников (давно известно, что мутации KRAS и гиперметилирование MGMT

коррелируют между собой). Доклинические исследования моделей РТК и опыт лечения глиом человека показал, что MGMT-дефектные опухоли демонстрируют чувствительность к алкилирующему агенту темозоломиду, но в случае РТК быстро формируют резистентность, часто связанную с приобретением дефектов системы MMR [59]. Назначение темозоломида привело к варибельному по величине нарастанию ТМВ у пациентов, продемонстрировавших контроль заболевания (порядка 55–60 % больных), а иммунотерапия после прогрессирования на фоне темозоломида позволила добиться стабилизации болезни в 4/6 (67 %) подобных случаев (в одном из них контроль заболевания длился более 2 лет) [57]. Опухоли больных после прохождения терапии темозоломидом демонстрировали множественные следы генетических повреждений, связанных как с самим химиотерапевтическим агентом, так и с возникшим дефектом MMR. В исследовании MAYA лечение ИКТИО и темозоломидом назначалось после двух циклов монокимиотерапии темозоломидом, без оценки ТМВ после назначения темозоломида, и разделить эффект двух компонентов лечения оказалось сложнее [58].

По данным нескольких исследований, среди неселектированных метастатических MSS/pMMR РТК с высокой мутационной нагрузкой ответ на иммунотерапию достоверно более вероятен, чем в случае ТМВ-low MSS/pMMR неоплазм [60–62]. Тем не менее частота ответов на иммунотерапию (14–25 %) существенно ниже, чем в случае MSI-H/dMMR РТК. Возможно, эта разница связана с тем, что в MSS РТК, отнесенным к категории ТМВ-high с применением порога в 10 мут/Mb, количество мутаций всё равно в среднем ниже, чем в MSI-H опухолях. Кроме того, MSI-H ассоциирована с инсерциями/делециями в микросателлитных повторах, которые могут приводить к сдвигу «рамки считывания». При локализации таких мутаций в 3' областях генов они не вызывают нонсенс-опосредованную деградацию транскриптов (nonsense-mediated decay), вследствие чего в опухоли осуществляется трансляция пептидов, включающих неродственные любому белку организма длинные аминокислотные последовательности. Этим объясняется большая, по сравнению с другими механизмами повышения ТМВ, иммуногенность MSI-H/dMMR-ассоциированных опухолей [63]. Более того, в недавнем исследовании был выявлен особый профиль глобального нарушения сплайсинга в MSI-H/dMMR РТК, возникающий вследствие инсерций/делеций в микросателлитных повторах, служащих сайтами связывания фактора сплайсинга U2AF. Этот паттерн нарушений сплайсинга характерен и для MSS опу-

холей с мутациями фактора U2AF [64]. Образовавшиеся в результате нарушения сплайсинга альтернативные транскрипты могут оказаться иммуногенными, но при этом не будут влиять на уровень ТМВ или выявляться посредством нацеленных на определение ТМВ методов. Следует отметить, что повышенной иммуногенностью характеризуются и точечные аминокислотные замены, обусловленные биаллельными дефектами гена MUTYH; а POLE- и POLD1-ассоциированные дефекты связаны с колоссальным повышением ТМВ [20, 48]. Пилотные исследования демонстрируют, что локализация значимых соматических мутаций в ряде локусов (например, в генах ремоделирующего хроматин комплекса SWI/SNF: ARID1A, ARID1B, PBRM и т. д.) может помочь выделить MSS/pMMR/ТМВ-high РТК, которые с высокой вероятностью окажутся чувствительны к иммунотерапии [65–67]. Впрочем, здесь нужно отметить, что единичные мутации в отдельных локусах в качестве маркеров эффективности иммунотерапии нуждаются в очень тщательной проверке независимости от характера связи с общим повышением мутационной нагрузки: очевидно, что в ТМВ-high опухолях мутации в любых локусах будут наблюдаться чаще, особенно в генах крупного размера. Неудивительно, например, что мутации в гене TTN, кодирующем наиболее протяженный транскрипт/белок у человека, связывают с позитивным предиктивным значением в отношении иммунотерапии, но вопрос о том, какова природа этой связи, есть ли собственное онкоиммунологическое значение у таких мутаций, остается по меньшей мере спорным [68, 69].

Если иммунотерапия метастатического РТК лишь в редких ситуациях приносит пользу пациентам в отсутствие MSI-H/dMMR и/или ТМВ-high, то в случае неоадьювантной иммунотерапии (НАИТ) ситуация иная [4, 70]. К примеру, уже в пилотном исследовании комбинации анти-PD1/анти-CTLA4 в неоадьювантном режиме в группе pMMR местнораспространенных РТК наблюдалось 4/15 (27 %) ответов [13]. Более того, ТМВ в этих случаях не являлась предиктором ответа на иммунотерапию. Возможно, что подобные результаты связаны с малочисленностью исследуемой группы, в другом исследовании, в котором иммунотерапия назначалась после химиолучевой терапии MSS/pMMR РТК, все же наблюдалась ассоциация между небольшим повышением мутационной нагрузки и более выраженным морфологическим ответом на лечение [21, 71]. Добавление иммунотерапии к стандартному неоадьювантному лечению местнораспространенного РТК удваивает число полных клинических ответов на лечение даже в случае MSS/pMMR РТК, неселектированного по

уровню ТМВ (50 % cCR) [72]. Вероятно, причина высокой эффективности НАИТ заключается в том, что местнораспространенный рак в целом обогащен неоплазмами, чья гематогенная диссеминация затруднена в силу наличия иммунного ответа. Иными словами, T4bNxM0 — уже своего рода макроскопический морфологический признак «латентной» иммуногенности.

Считается, что только 0,5–1 % соматических мутаций, изменяющих первичную структуру белка, дают начало иммуногенным неоантигенам, эспонирующимся HLA на мембране опухолевой клетки [73]. «Восприятие» мутантного фрагмента белка в качестве неоантигена — комплексный процесс. Он зависит и от свойств самого участка белка с мутацией, и от аллельной композиции главного комплекса гистосовместимости (HLA), унаследованной «хозяином» от родителей, и от состояния антиген-презентирующей системы, вычлещающей потенциально иммуногенный неопептид с мутацией и транспортирующий его к HLA, и от свойств микроокружения опухоли, и от системного состояния иммунной системы. Существует много подходов к предсказанию иммуногенности отдельных мутаций на фоне конкретной наследственной композиции HLA. Биоинформатический анализ показывает, что даже при MSI-H и высокой ТМВ отдельные опухоли могут иметь низкий уровень экспрессируемых неоантигенов [74]. Вместе с тем низкая доля неоантигенов оказалась ассоциирована с местным распространением опухоли [74]. Известно, что развитие гипермутабельных неоплазм ограничивается давлением отбора — клетки-носители наиболее иммуногенных соматических мутаций элиминируются иммунной системой [75]. В такой ситуации необычно низкая доля неоантигенов может быть следствием оптимального функционирования иммунологического надзора, ограничивающего развитие опухоли. С другой стороны, даже единичные частые драйверные мутации в хорошо известных «раковых генах» (таких как TP53 или KRAS) могут быть высокоиммуногенными. В связи с этим низкая ТМВ не может служить гарантией неуязвимости опухоли перед иммунным ответом [76].

Заключение

Определение MSI-H/dMMR является важнейшим предиктивным фактором эффективности иммунотерапии при метастатическом РТК. Величина мутационной опухолевой нагрузки значительно варьирует среди MSI-позитивных опухолей, что отчасти объясняет вариабельность ответа на ИКТИО при MSI-H/dMMR РТК. Использование уровня мутационной опухолевой нагрузки в качестве самостоятельного маркера

чувствительности к иммунотерапии затрудняется отсутствием стандартных методов вычисления ТМВ и единого клинически значимого порогового значения. Новый доказанный, не зависящий от статуса MSI маркер эффективности ИКТИО при РТК — мутации в генах полимераз POLE/POLD1, связанные с крайне высоким уровнем ТМВ. К другим редким разновидностям РТК, потенциально чувствительным к иммунотерапии, относятся опухоли, ассоциированные с биаллельными повреждениями MUTYH и других генов системы BER. В неоадьювантном режиме при местнораспространенных формах РТК иммунотерапия демонстрирует определенную эффективность даже в отсутствие MSI-H/dMMR.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФИ 23-15-00461.

Funding

This work was supported by the RSF grant No. 23-15-00461.

Участие авторов

Янус Г.А., Иевлева А.Г., Ершова А.Н. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи; Янус Г.А., Алексахина С.Н., Мартыненко Д.Е., Липендина К.А. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты), обработка данных; Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author contributions

Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ershova A.N. developed the study concept and drafted the article; Yanus G.A., Aleksakhina S.N., Martynenko D.E., Lipendina K.A. found and analyzed literature data (various aspects) and processed the data; Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. carried out critical analysis of the work and edited the text, introducing valuable intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., 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.-DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
2. Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G., et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(2): 462-8.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625.
3. Llosa N.J., 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.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
4. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.-DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
5. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., 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): 1182-1191.-DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
6. André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207-2218.-DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
7. André T., Lonardi S., Wong K.Y.M., 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. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1052-1060.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.008.
8. Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon 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): 161-170.-DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
9. Andre E., Elez E., Van Cutsem E., et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *Journal of Clinical Oncology.* 2024; 42(3_suppl): LBA768-LBA768.-DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA768.
10. Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(1): 10-32.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
11. Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. NCCN Guidelines Version 4.2024: Colon Cancer. *National Comprehensive Cancer Network.* URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed at 16.08.2024.
12. San-Román-Gil M., Martínez-Delfrade I., Albarrán-Fernández V., et al. Case report: Efficacy of immunotherapy as conversion therapy in dMMR/MSI-H colorectal cancer: a case series and review of the literature. *Front Immunol.* 2024; 15: 1352262.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1352262.
13. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020; 26(4): 566-576.-DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
14. Chalabi M., Verschoor Y.L., Tan P.B., et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med.* 2024; 390(21): 1949-1958.-DOI: 10.1056/NEJMoa2400634.
15. Hu H., Kang L., Zhang J., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(1): 38-48.-DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
16. 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.-DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
17. Han K., Tang J.H., Liao L.E., et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition improves organ preservation in T4bM0 colorectal cancer with mismatch repair deficiency: a retrospective observational study. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66(10): e996-e1005.-DOI: 10.1097/DCR.0000000000002466.

18. Wang Z., Cheng S., Yao Y., et al. Long-term survivals of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant and adjuvant therapy in dMMR/MSI-H colorectal and gastric cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 2024; 73(9): 182.-DOI: 10.1007/s00262-024-03764-9.
19. Yu J.H., Liao L.E., Xiao B.Y., et al. Long-term outcomes of dMMR/MSI-H rectal cancer treated with anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(3): e237096.-DOI: 10.6004/jnccn.2023.7096.
20. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2024; 35(7): 643-655.-DOI: 10.1016/j.annonc.2024.03.009.
21. Bando H., Tsukada Y., Inamori K., et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(6): 1136-1146.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213.
22. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(7): 876-887.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00274-1.
23. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S., et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature.* 1993; 363(6429): 558-61.-DOI: 10.1038/363558a0.
24. Svrcek M., Lascols O., Cohen R., et al. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. *Bull Cancer.* 2019; 106(2): 119-128.-DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.12.008.
25. Lin D.I., Quintanilha J.C.F., Danziger N., et al. Pan-tumor validation of a NGS fraction-based MSI analysis as a predictor of response to Pembrolizumab. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8(1): 204.-DOI: 10.1038/s41698-024-00679-7.
26. Peltomäki P., Nyström M., Mecklin J.P., Seppälä T.T. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology.* 2023; 164(5): 783-799.-DOI: 10.1053/j.gastro.2022.08.058.
27. Ranganathan M., Sacca R.E., Trotter M., et al. Prevalence and Clinical implications of mismatch repair-proficient colorectal cancer in patients with lynch syndrome. *JCO Precis Oncol.* 2023; 7: e2200675.-DOI: 10.1200/PO.22.00675.
28. Wensink E., Bond M., Kucukose E., et al. A review of the sensitivity of metastatic colorectal cancer patients with deficient mismatch repair to standard-of-care chemotherapy and monoclonal antibodies, with recommendations for future research. *Cancer Treat Rev.* 2021; 95: 102174.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102174.
29. Morton D., Seymour M., Magill L., et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(8): 1541-1552.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00046>.
30. Cohen R., Hain E., Buhard O., 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): 551-555.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4942.
31. Fu X., Huang J., Zhu J., et al. Prognosis and immunotherapy efficacy in dMMR&MSS colorectal cancer patients and an MSI status predicting model. *Int J Cancer.* 2024; 155(4): 766-775.-DOI: 10.1002/ijc.34946.
32. Geurts B.S., Zevenij L.J., van Berge Henegouwen J.M., et al. Characterization of discordance between mismatch repair deficiency and microsatellite instability testing may prevent inappropriate treatment with immunotherapy. *J Pathol.* 2024; 263(3): 288-299.-DOI: 10.1002/path.6279.
33. Loughrey M.B., McGrath J., Coleman H.G., et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology.* 2021; 78(3): 401-413.-DOI: 10.1111/his.14233.
34. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012; 487(7407): 330-337.-DOI: 10.1038/nature11252.
35. Salem M.E., Puccini A., Grothey A., et al. Comparative molecular analysis between microsatellite instability-high (MSI-H) tumors with high tumor mutational burden (TMB-H) versus MSI-H tumors with TMB-intermediate/low. *Annals of Oncology.* 2018; 29(suppl_8): viii649-viii669.
36. Choi J., Park K.H., Kim Y.H., et al. Large-scale cancer genomic analysis reveals significant disparities between microsatellite instability and tumor mutational burden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2024; 33(5): 712-720.-DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-23-1466.
37. Marques A., Cavaco P., Torre C., et al. Tumor mutational burden in colorectal cancer: Implications for treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024; 197: 104342.-DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104342.
38. Zhang Y., Wang D., Zhao Z., et al. Enhancing the quality of panel-based tumor mutation burden assessment: a comprehensive study of real-world and in-silico outcomes. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8(1): 18.-DOI: 10.1038/s41698-024-00504-1.
39. Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1096-1103.-DOI: 10.1093/annonc/mdz134.
40. Chida K., Kawazoe A., Kawazu M., et al. A low tumor mutational burden and PTEN mutations are predictors of a negative response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(13): 3714-3724.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0401.
41. Manca P., Corti F., Intini R., et al. Tumour mutational burden as a biomarker in patients with mismatch repair deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2023; 187: 15-24.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.029.
42. Barbe R., Belkouchi Y., Menu Y., et al. Imaging-guided prognostic score-based approach to assess the benefits of combiotherapy versus monotherapy with immune checkpoint inhibitors in metastatic MSI-H colorectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2024; 202: 114020.-DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114020.
43. Bortolomeazzi M., Keddar M.R., Montorsi L., et al. Immunogenomics of colorectal cancer response to checkpoint blockade: analysis of the KEYNOTE 177 trial and validation cohorts. *Gastroenterology.* 2021; 161(4): 1179-1193.-DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.064.
44. Ratovomanana T., Nicolle R., Cohen R., et al. Prediction of response to immune checkpoint blockade in patients with metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 703-713.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.010.
45. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F., et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden

- identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(4): 610-617.-DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
46. Gustav M., Reitsam N.G., Carrero Z.I., et al. Deep learning for dual detection of microsatellite instability and POLE mutations in colorectal cancer histopathology. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8(1): 115.-DOI: 10.1038/s41698-024-00592-z.
 47. Disel U., Sivakumar S., Pham T., et al. Increased KRAS G12C prevalence, high tumor mutational burden, and specific mutational signatures are associated with MUTYH mutations: a pan-cancer analysis. *Oncologist.* 2024; 29(2): e213-e223.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad230.
 48. Nielsen M., de Miranda N.F., van Puijenbroek M., et al. Colorectal carcinomas in MUTYH-associated polyposis display histopathological similarities to microsatellite unstable carcinomas. *BMC Cancer.* 2009; 9: 184.-DOI: 10.1186/1471-2407-9-184.
 49. Yanus G.A., Akhaphkina T.A., Ivantsov A.O., et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies. *Clin Genet.* 2018; 93(5): 1015-1021.-DOI: 10.1111/cge.13228.
 50. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020; 38(3): 894-898.-DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z.
 51. Mathias-Machado M.C., Peixoto R.D., Ashton-Prolla P., et al. Complete response to immunotherapy in a patient with mutyh-associated polyposis and gastric cancer: a case report. *Case Rep Oncol.* 2023; 16(1): 504-510.-DOI: 10.1159/000530965.
 52. Grolleman J.E., de Voer R.M., Elsayed F.A., et al. Mutational signature analysis reveals NTHL1 deficiency to cause a multi-tumor phenotype. *Cancer Cell.* 2019; 35(2): 256-266.e5.-DOI: 10.1016/j.ccell.2018.12.011.
 53. Palles C., West H.D., Chew E., et al. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022; 109(5): 953-960.-DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.03.018.
 54. Adam R., Spier I., Zhao B., et al. Exome sequencing identifies biallelic MSH3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet.* 2016; 99(2): 337-51.-DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.015.
 55. Chen M.H., Chang S.C., Lin P.C., et al. Combined microsatellite instability and elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats (EMAST) might be a more promising immune biomarker in colorectal cancer. *Oncologist.* 2019; 24(12): 1534-1542.-DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0171.
 56. Crisafulli G., Sartore-Bianchi A., Lazzari L., et al. Temozolomide treatment alters mismatch repair and boosts mutational burden in tumor and blood of colorectal cancer patients. *Cancer Discov.* 2022; 12(7): 1656-1675.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1434.
 57. Morano F., Raimondi A., Pagani F., et al. Temozolomide followed by combination with low-dose ipilimumab and nivolumab in patients with microsatellite-stable, o6-methylguanine-DNA methyltransferase-silenced metastatic colorectal cancer: the MAYA trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(14): 1562-1573.-DOI: 10.1200/JCO.21.02583.
 58. Wojciechowicz K., Cantelli E., Van Gerwen B., et al. Temozolomide increases the number of mismatch repair-deficient intestinal crypts and accelerates tumorigenesis in a mouse model of Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 147(5): 1064-72.e5.-DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.052.
 59. Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the canadian cancer trials group CO.26 study. *JAMA Oncol.* 2020; 6(6): 831-838.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0910.
 60. Valero C., Lee M., Hoen D., et al. Response rates to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite-stable solid tumors with 10 or more mutations per megabase. *JAMA Oncol.* 2021; 7(5): 739-743.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7684.
 61. Taffin N., Sandow L., Thawani R., et al. Survival in metastatic microsatellite-stable colorectal cancer correlated with tumor mutation burden and mutations identified by next-generation sequencing. *J Gastrointest Oncol.* 2024; 15(2): 681-688.-DOI: 10.21037/jgo-23-809.
 62. Roudko V., Bozkus C.C., Orfanelli T., et al. Shared immunogenic poly-epitope frameshift mutations in microsatellite unstable tumors. *Cell.* 2020; 183(6): 1634-1649.e17.-DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.004.
 63. Jonchère V., Montémont H., Le Scanf E., et al. Microsatellite instability at U2AF-binding polypyrimidic tract sites perturbs alternative splicing during colorectal cancer initiation. *Genome Biol.* 2024; 25(1): 210.-DOI: 10.1186/s13059-024-03340-5.
 64. Li Y., Yang X., Zhu W., et al. SWI/SNF complex gene variations are associated with a higher tumor mutational burden and a better response to immune checkpoint inhibitor treatment: a pan-cancer analysis of next-generation sequencing data corresponding to 4591 cases. *Cancer Cell Int.* 2022; 22(1): 347.-DOI: 10.1186/s12935-022-02757-x.
 65. Wang J., Xiu J., Farrell A., et al. Mutational analysis of microsatellite-stable gastrointestinal cancer with high tumour mutational burden: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(2): 151-161.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00783-5.
 66. Wang D., Wang J., Zhou D., et al. SWI/SNF complex genomic alterations as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors in multiple cancers. *Cancer Immunol Res.* 2023; 11(5): 646-656.-DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0813.
 67. Wang Z., Wang C., Lin S., Yu X. Effect of TTN mutations on immune microenvironment and efficacy of immunotherapy in lung adenocarcinoma patients. *Front Oncol.* 2021; 11: 725292.-DOI: 10.3389/fonc.2021.725292.
 68. Chen R., Yao Z., Jiang L. Construction and validation of a TTN mutation associated immune prognostic model for evaluating immune microenvironment and outcomes of gastric cancer: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(29): e38979.-DOI: 10.1097/MD.00000000000038979.
 69. Hernando-Calvo A., Han M., Ayodele O., et al. A phase II, open-label, randomized trial of durvalumab with olaparib or cediranib in patients with mismatch repair-proficient colorectal or pancreatic cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2024; 23(3): 272-284.e9.-DOI: 10.1016/j.clcc.2024.05.002.
 70. Tsukada Y., Bando H., Inamori K., et al. Three-year outcomes of preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab in microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer.* 2024; 131(2): 283-289.-DOI: 10.1038/s41416-024-02730-7.
 71. Xia F., Wang Y., Wang H., et al. Randomized phase II trial of immunotherapy-based total neoadjuvant therapy for proficient mismatch repair or microsatellite stable locally advanced rectal cancer (TORCH). *J Clin Oncol.* 2024; 42(28): 3308-3318.-DOI: 10.1200/JCO.23.02261
 72. Challoner B.R., Woolston A., Lau D., et al. Genetic and immune landscape evolution in MMR-deficient colorectal cancer. *J Pathol.* 2024; 262(2): 226-239.-DOI: 10.1002/path.6228.

73. Chuwdhury G.S., Guo Y., Chiang C.L., et al. ImmuneMirror: A machine learning-based integrative pipeline and web server for neoantigen prediction. *Brief Bioinform.* 2024; 25(2): bbae024.-DOI: 10.1093/bib/bbae024.
74. Ballhausen A., Przybilla M.J., Jendrusch M., et al. The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4740.-DOI: 10.1038/s41467-020-18514-5.
75. Lo W., Parkhurst M., Robbins P.F., et al. Immunologic recognition of a shared p53 mutated neoantigen in a patient with metastatic colorectal cancer. *Cancer Immunol Res.* 2019; 7(4): 534-543.-DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0686.

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.11.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>; SPIN: 7502-5907.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Ершова Анастасия Николаевна / Anastasia N. Ershova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8043-5265>.

Дарья Евгеньевна Мартыненко / Darya E. Martynenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7127-900X>.

Ксения Александровна Липендина / Ksenia A. Lipendina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9288-8758>.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>; SPIN: 6898-4687; Researcher ID (WOS) B-2136-2013; Author ID (Scopus) 56003023200.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN (РИНЦ): 1909-7323, Author ID (Scopus) 7003644486.

