

Novinky imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H CRC

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzita Karlova, Praha

Kolorektální karcinom je značně heterogenní onemocnění. Pokroky v molekulární biologii nádorů nám umožnily definovat specifické subtypy onemocnění. Pro řadu z nich je k dispozici cílená terapie v rámci tzv. personalizované (precizní) onkologie. Jedním z těchto subtypů je dMMR/MSI-H CRC, kdy se ukazuje, že imunoterapie v léčbě těchto nádorů je spojena s velmi dobrou a dlouhou dobou odpovědi. Tento článek má za cíl podat přehled aktuálních možností v terapii dMMR/MSI-H CRC.

Klíčové slova: dMMR/MSI-H CRC, anti PD-1, anti CTLA-4, imunoterapie.

News in immunotherapy of dMMR/MSI-H CRC

Colorectal carcinoma is a heterogenous disease. Advancements in molecular biology of tumors lead to definition of specific subtypes. For many of them targeted therapy known as personalized (precision) treatment is available. dMMR/MSI-H CRC is one of these subtypes, where immunotherapy leads to significant and long lasting response. This review summarizes current options in treatment of dMMR/MSI-H CRC.

Key words: dMMR/MSI-H CRC, anti PD-1, anti CTLA-4, immunotherapy.

Úvod

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější malignitou a druhou hlavní příčinou úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. I přes efektivní screening kolorektálního karcinomu je přibližně 25 % pacientů diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění a přibližně 50 % pacientů s časným onemocněním se dočká metastáz. Navíc medián 5letého přežívání pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) je pouze 12,5 % (1). Tento medián se postupně prodlužuje díky pokrokům v molekulární biologii a genetice, které vedou k identifikaci specifických subtypů onemocnění. Na základě prediktivních a/nebo prognostických markerů (*Ras*, *Braf*, pMMR/MSS, dMMR/MSI-H) jsme lépe schopni personalizovat terapii. Kolorektální karcinom je tedy značně heterogenní onemocnění, kdy na základě znalosti ne/přítomnosti specifických molekulárních alterací nádoru je zvolena odpovídající terapie dle principu personalizované (precizní) onkologie. Tento článek pojednává a aktuálních léčebných možnostech a novinkách v léčbě dMMR/MSI-H CRC.

vané (precizní) onkologie. Tento článek pojednává a aktuálních léčebných možnostech a novinkách v léčbě dMMR/MSI-H CRC.

Imunoterapie a CRC

V posledních letech se do léčby řady malignit dostává imunoterapie v podobě checkpoint inhibitorů. Je indikována v monoterapii (anti PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4), v kombinaci (anti-PD-1 + anti-CTLA-4), nebo v kombinaci s jinými preparáty (např. anti PD-1 + anti VEGF preparáty). U řady solidních nádorů zcela změnila prognózu pacientů s metastatickým onemocněním. U části pacientů může vést k dlouhodobé stabilizaci metastatického onemocnění.

Imunitní checkpointy (PD-1, PD-L1, CTLA-4) jsou fyziologické kontrolní body, které brání rozvoji autoimunitní reakce, ale současně jsou jednou z možností, kterým nádory mohou uniknout imunitnímu dozoru (2). PD-1 je transmembránový protein, exprimován zejména na povrchu řady buněk imunitního systému (T-lymfocyty, B-lymfocyty, dendritické buňky a NK buňky), jemu odpovídající receptor PD-L1 je exprimován na povrchu nádorových buněk. Interakce PD-1/PD-L1 může negativně regulovat aktivitu imunitního systému vůči nádorovým buňkám. Po vzájemné interakci dochází k aktivaci signálních drah, které přímo inhibují apoptózu nádorových buněk a stimulují konverzi efektorových buněk na regulační T lymfocyty. Obdobně interakce CTLA-4 s ligandy na povrchu například antigen prezentujících buněk vede k redukcí aktivity T lymfocytů, útlumu jejich proliferace a tím celkově k oslabení imunitní reakce (3, 4). Tyto checkpoint molekuly jsou ve větší míře exprimovány v blízkosti solidních nádorů a v jejich bezprostřední blízkosti. Negativní regulace imunitní odpovědi interakcí PD-1, CTLA-4 s jejich ligandy byla předmětem intenzivního výzkumu a vedla k etablování tzv. checkpoint inhibitorů (anti PD-1, anti PD-L1 a anti CTLA-4) do klinické praxe.

nitního systému (T-lymfocyty, B-lymfocyty, dendritické buňky a NK buňky), jemu odpovídající receptor PD-L1 je exprimován na povrchu nádorových buněk. Interakce PD-1/PD-L1 může negativně regulovat aktivitu imunitního systému vůči nádorovým buňkám. Po vzájemné interakci dochází k aktivaci signálních drah, které přímo inhibují apoptózu nádorových buněk a stimulují konverzi efektorových buněk na regulační T lymfocyty. Obdobně interakce CTLA-4 s ligandy na povrchu například antigen prezentujících buněk vede k redukcí aktivity T lymfocytů, útlumu jejich proliferace a tím celkově k oslabení imunitní reakce (3, 4). Tyto checkpoint molekuly jsou ve větší míře exprimovány v blízkosti solidních nádorů a v jejich bezprostřední blízkosti. Negativní regulace imunitní odpovědi interakcí PD-1, CTLA-4 s jejich ligandy byla předmětem intenzivního výzkumu a vedla k etablování tzv. checkpoint inhibitorů (anti PD-1, anti PD-L1 a anti CTLA-4) do klinické praxe.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marián Liberko, marian.liberko@fnkv.cz
Onkologická klinika FNKV a 3. LF UK
Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(3):118-122
Článek přijat redakcí: 3. 3. 2022
Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2022

Benefit imunoterapie v léčbě solidních nádorů není univerzální a do značné míry koreluje s mutační náloží nádoru, resp. přítomností neoantigenů. Z tohoto hlediska lze CRC rozdělit na nádory pMMR/MSS a nádory dMMR/MSI-H. Zastoupení těchto dvou typů se liší s ohledem na stadium CRC. Ve stadiu II je přibližně 20 % nádorů dMMR/MSI-H a u těchto nádorů je přítomnost dMMR/MSI-H statutu spojena s dobrou prognózou, bez indikace adjuvantní chemoterapie. Navíc, přítomnost dMMR u pacientů s high-risk stadiem II CRC lze považovat za negativní prediktor benefitu adjuvantní chemoterapie flouropyrimidiny v monoterapii. V případě high risk nádorů stadia II je v případě indikace adjuvantní chemoterapie proto preferován režim v kombinaci fluoropyrimidinu s oxaliplatinou. Ve stadiu III CRC zastoupení dMMR/MSI-H klesá a pohybuje se přibližně v rozmezí 10–15 %. Prognostický a prediktivní význam přítomnosti dMMR/MSI-H u této populace je nejasný. Přibližně pouze 5 % pacientů s mCRC je dMMR/MSI-H. Jedná se o malou podskupinu pacientů, kde je přítomnost dMMR/MSI-H negativní prognostický faktor a tyto nádory taky omezeně odpovídají na konvenční chemoterapii. Současně je ale dMMR/MSI-H fenotyp pozitivní prediktivní faktor účinnosti imunoterapie. dMMR/MSI-H mCRC jsou nádory, které akumulují mutace (neoantigeny) jako důsledek somatické (hypermethylace promotoru *MLH1*) nebo germinální mutace v mismatch repair proteinech (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Neoantigeny jsou následně prezentovány prostřednictvím MHC molekul I. třídy imunokompetentním buňkám. Současně jsou tyto nádory charakterizovány bohatou infiltrací CD8+, CD4+ T lymfocyty, makrofágy a NK buňkami. dMMR/MSI-H mCRC navíc vykazuje určité specifické klinické a biologické vlastnosti. Jedná se zpravidla o nádory s pravostrannou lokalizací primárního nádoru ve střevě, nádory jsou bohaté na lymfocytární („zánětlivý“) infiltrát. Častý je výskyt níže diferencovaných (G3) nádorů, mucinózní diferenciace, někdy jsou přítomné i buňky typu pečetního prstenu (5). Tyto nádory přednostně metastazují po peritoneu, do lymfatických uzlin, jaterní metastázy jsou méně časté. pMMR/MSS mCRC jsou naopak na neoantigeny chudé, mají nízkou mutační nálož (TMB) a jsou chudé na infiltraci imunitními buňkami, jsou tzv. imunologicky chladné (3, 6, 7).

Imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H CRC

Jednou z prvních studií, která prokázala benefit imunoterapie v léčbě pacientů s mCRC, byla studie fáze II, KEYNOTE 016. Studie hodnotila aktivitu pembrolizumabu v terapii 41 pacientů s metastatickými dMMR a pMMR nádory. Pembrolizumab byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny. Studie měla 3 kohorty: dMMR mCRC pacienty, pMMR mCRC pacienty a dMMR non-CRC pacienty. ORR a PFS-rate (20 týdnů) pro kohortu dMMR mCRC pacientů byl 40 % (4 z 10 pacientů) a 78 % (7 z 9 pacientů), pro kohortu pMMR mCRC pacientů byl 0 % (0 z 18 pacientů) a 11 % (2 z 18 pacientů) respektive. mPFS a mOS pro kohortu dMMR mCRC nebyl dosažen, zatímco pro kohortu pMMR mCRC byl 2,2 a 5,0 měsíce, resp. (HR 0,10 pro progresi, $p < 0,001$ a HR 0,22 pro úmrtí, $p = 0,05$). DCR > 12 týdnů bylo dosaženo u 90 % dMMR mCRC a 11 % pMMR mCRC pacientů. Pacienti s dMMR non-CRC nádory měli pozorované odpovědi podobné kohortě pacientů dMMR mCRC. Celoexomové sekvenování (whole-exome sequencing) prokázalo průměrně 1 782 somatických mutací u dMMR nádorů ve srovnání s 73 somatickými mutacemi u pMMR nádorů ($p = 0,007$). Vysoká somatická mutační nálož byla spojena s prodloužením PFS ($p = 0,02$). Tato studie tedy prokázala prediktivní význam dMMR statutu a benefitu imunoterapie (8).

Studie Keynote 164 hodnotila účinnost pembrolizumabu u pacientů s dMMR/MSI-mCRC po > 2 liniích léčby (kohorta A) a po > 1 linii léčby (kohorta B). Navíc 44 % pacientů kohorty A a 30 % pacientů kohorty B bylo léčeno > 3 liniemi léčby. Jednalo se tedy o značně předlžené pacienty. Celkem bylo ve studii léčeno 124 pacientů. ORR byl shodný (33 %) pro kohortu A (3 % CR, 30 % PR) a kohortu B (8 % CR, 25 % PR). mPFS byl 2,3 měsíce pro kohortu A a 4,1 měsíce pro kohortu B. mOS byl 31,4 měsíce pro kohortu A, pro kohortu B mOS nebyl dosažen. V obou kohortách mělo 95 % pacientů trvání odpovědi > 12 měsíců. Nežádoucí účinky spojeny s léčbou G3–4 byly pozorovány u 16 % pacientů kohorty A a 13 % pacientů kohorty B. I tato studie prokázala benefit pembrolizumabu bez ohledu na předlženost pacientů s dMMR/MSI-H mCRC (9).

Recentně byly publikovány výsledky studie KEYNOTE 177, která randomizovala

307 pacientů s MSI-H mCRC v poměru 1 : 1 k pembrolizumabu v dávce 200 mg à 3 týdny nebo k chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu v kombinaci s cílenou léčbou dle mutačního stavu nádoru. Léčba pembrolizumabem byla podávána maximálně po dobu 35 cyklů, nebo do klinické progrese, nepřijatelné toxicity či rozhodnutí investigátora. Medián věku pacientů byl 63 let. 68 % pacientů mělo pravostrannou lokalizaci primárního tumoru, 50 % bylo nově diagnostikováno jako mCRC a 25 % pacientů mělo *BRAF V600E* mutaci. V rámci druhé interim analýzy byl pembrolizumab superiorní proti chemoterapii v parametru PFS (16,5 měsíce vs. 8,2 měsíce, HR 0,60, $p = 0,0002$). 12měsíční a 24měsíční PFS byl 55,3 % a 48,3 %, resp. v rameni s pembrolizumabem a 37,3 % a 18,6 %, resp. v rameni s chemoterapií. Imunoterapie byla spojena s vyšším ORR (43,8 % vs. 33,1 %) a rovněž více pacientů v rameni s imunoterapií mělo setrvalou odpověď ve 24 měsíci než v rameni s chemoterapií (83 % vs. 35 %). Kompletní odpověď byla pozorována u 11,1 % pacientů na pembrolizumabu a 3,9 % pacientů na chemoterapii, parciální odpověď byla pozorována ve 32,7 % a 29,2 % resp. Nicméně až 29,4 % pacientů v rameni s pembrolizumabem mělo jako nejlepší odpověď progresi onemocnění ve srovnání s 12,3 % pacientů v rameni s chemoterapií. To se projevilo i na Kaplan-Meierově křivce PFS, kdy byl pembrolizumab v průběhu prvních 6 měsíců inferiorní proti chemoterapii. Následně ale pacienti na imunoterapii již jasně profitovali a měli z této léčby dlouhodobý benefit. Zůstává tedy potřeba identifikovat podskupinu pacientů, kteří nemají benefit imunoterapie v monoterapii v první linii léčby dMMR/MSI-H mCRC. Potenciální možností může být imunoterapie v kombinaci, případně imunoterapie v kombinaci s chemoterapií. Je potřeba ale dalších studií/analýz s cílem identifikovat markery predikující ne/účinnost imunoterapie v monoterapii. Celkově byl benefit léčby v parametru PFS ve prospěch imunoterapie napříč podskupinami. Výjimkou byla podskupina pacientů s mutací v onkogenu *Ras*, která tento benefit neměla. Nicméně vzhledem k malé velikosti této podskupiny (74 pacientů) a vysokému procentu chybějících informací jsou tyto informace limitní. Tolerance léčby byla dle očekávání ve prospěch pembrolizumabu,

kdy se nežádoucí účinky spojené s léčbou G3 a vyšší objevily u 22 % pacientů na pembrolizumabu a 66 % pacientů léčených chemoterapií (včetně jednoho úmrtí) (10).

Na ASCO 2021 byly prezentovány updatované výsledky studie včetně finálního OS. I při delším sledování se potvrdil benefit pembrolizumabu proti chemoterapii, kdy 36měsíční byl PFS 42 % vs. 11 % ve prospěch pembrolizumabu. Pembrolizumab byl superiorní také v parametru PFS2 (definováno jako doba od randomizace do progresu na další linii léčby), kdy byl 12měsíční PFS2 76 % vs. 67 % a 36měsíční PFS2 byl 60 % vs. 39 % ve prospěch pembrolizumabu (HR 0,61). Při delším mediánu sledování došlo taktéž k nárůstu pacientů v experimentálním rameni, kteří dosáhli CR (13,1 % vs. 11,1 %). Po mediánu sledování 36 měsíců byl OS numericky lepší ve prospěch pembrolizumabu (nedosažen vs. 36,7 měsíce, HR 0,74, $p = 0,0359$). Rozdíl nebyl statisticky signifikantní, nicméně crossover na anti PD1/PD-L1 léčbu byl až u 60 % pacientů (11).

Studie CheckMate 142 je multikohortová studie fáze II, testující efekt imunoterapie v léčbě pacientů s dMMR/MSI-H mCRC. Jednou z kohort byli pacienti, kteří progredovali na léčbě alespoň jedné linie systémové terapie, zahrnující 5-fluorouracil, oxaliplatinu a irinotecan pro metastatické onemocnění. Až 54 % pacientů bylo ale léčeno 3 a více liniemi systémové terapie. Do studie bylo zahrnuto 74 pacientů, kteří dostávali nivolumab v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. 31,1 % pacientů dosáhlo ORR (všechny odpovědi byly PR) a 69 % pacientů dosáhlo kontroly onemocnění při mediánu sledování 12 měsíců. Medián doby do odpovědi byl 2,8 měsíce. Vlastní odpovědi na léčbu byly dlouhodobé, kdy pouze 3 pacienti dospěli k progresi a 8 pacientů mělo odpověď na léčbu, která trvala déle než 12 měsíců. Odpověď na léčbu byla pozorována napříč podskupinami, včetně pacientů s expresí PD-L1 > 1 % a PD-L1 < 1 %. PD-L1 tedy není prediktivní marker benefitu imunoterapie. Zajímavé byly výsledky v podskupině pacientů s prognosticky nepříznivými *mtBraf* nádory, kde byla ORR 25 %, což je výrazně více než v případě konvenční chemoterapie u této podskupiny. mPFS byl 14,3 měsíce a 12měsíční PFS byl 50 %. 12měsíční OS byl 73 %. Bezpečnostní profil nivolumabu byl ve shodě s dosavadními poznatky o pre-

parátu (12). Na ASCO 2018 byly publikovány updatované výsledky této kohorty při mediánu sledování 21 měsíců. V průběhu delšího sledování dosáhlo 9 % pacientů CR a celkově ORR byla 34 %. G3-4 nežádoucí účinky spojené s léčbou byly hlášeny u 20 % pacientů a nebylo zaznamenáno úmrtí související s léčbou (13).

Další z kohort studie CheckMate 142 byla kohorta 119 pacientů s dMMR/MSI-H mCRC, kteří v 76 % byli předléčení > 2 liniemi léčby. Tato kohorta hodnotila účinnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu v této skupině pacientů. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg každé 3 týdny celkem čtyřikrát, následně nivolumab 3 mg/kg v monoterapii každé 2 týdny. Při mediánu sledování 13,4 měsíce byl ORR 55 % (3 % pacientů dosáhli CR) a DCR delší než 12 týdnů u 80 % pacientů. Medián doby trvání odpovědi nebyl dosažen, 94 % odpovědí pokračovalo v době cutoff. PFS-rate byl 76 % (9měsíční) a 71 % (12měsíční), odpovídající OS byl 87 % a 85 %, resp. G3-4 nežádoucí účinky spojeny s léčbou byly pozorovány u 32 % pacientů a byly zvladatelné. Navíc, 13 % pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků spojených s léčbou mělo ORR 63 %, výsledek konzistentní s celkovou populací. V nepřímém srovnání tak kombinace preparátů vedla k lepším výsledkům při přijatelné toxicitě. Odpověď byla pozorována bez ohledu na expresi PD-L1, status *Ras*, *Braf*, nebo ne/přítomnost anamnézy Lynchova syndromu (14). Na WCGIC 2021 byly publikovány updatované (4leté, medián sledování 50,9 měsíce) výsledky této kohorty pacientů. V průběhu delšího sledování byl patrný vzestup ORR, aktuálně 65 % (13 % CR) a DCR delší než 12 týdnů u 81 % pacientů. Při čtyřletém sledování nebyl medián doby trvání odpovědi dosažen. 36měsíční DOR byl pozorován u 52 % pacientů. mPFS nebyl dosažen, 48měsíční PFS-rate byl 53 %. mOS nebyl dosažen, 48měsíční OS-rate byl 70,5 %. Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály a léčba byla dobře tolerována (15).

Poslední kohortou studie CheckMate 142 byla kohorta dMMR/MSI-H mCRC pacientů, kteří byli léčeni kombinací nivolumab 3 mg/kg každé 2 týdny + ipilimumab 1 mg/kg každých 6 týdnů v první linii metastatického onemocnění. V kohortě bylo 45 pacientů s mediánem sledování 29,0 měsíce. ORR a DCR byly 69 %

a 84 %, resp. Celkem 13 % pacientů dosáhlo CR v této kohortě. PD jako nejlepší odpověď dosáhlo 13 % pacientů, což je významně méně než 29 % pacientů ve studii KEYNOTE 177. Tyto výsledky mohou signalizovat schopnost kombinované imunoterapie lépe překonat rezistenci k léčbě. Medián doby trvání odpovědi nebyl dosažen, 74 % pacientů mělo pozorovatelnou odpověď při cutoff. mPFS a mOS nebyl dosažen při mediánu sledování 24,2 měsíce. 24měsíční PFS- a OS-rate byl 74 % a 79 % resp. Klinický benefit byl pozorován bez ohledu na charakteristiky nádoru včetně *Ras* a *Braf* mutace. V post hoc analýze 14 pacientů, kteří ukončili léčbu a nebyli léčeni další terapií, 10 z nich zůstalo bez progresu. G3-4 nežádoucí účinky spojené s léčbou byly pozorovány u 22 % pacientů a 13 % pacientů ukončilo léčbu z důvodu jakýchkoliv s léčbou spojených nežádoucích účinků (16). Sumarizované výsledky recentních studií s imunoterapií v léčbě dMMR/MSI-H mCRC jsou uvedeny v tab. 1.

Neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H CRC

Vzhledem k velmi zajímavým léčebným odpovědím na imunoterapii v léčbě dMMR/MSI-H mCRC je snaha posunout imunoterapii do léčby časných stadií CRC, kdy je předpoklad menšího negativního ovlivnění imunitního systému nádorovým onemocněním. V současnosti probíhají 2 studie fáze III v indikaci imunoterapie jako součásti adjuvantní léčby CRC. Studie ATOMIC má v plánu randomizovat 700 pacientů s dMMR CRC stadia III (Tx-T4, N1-2, M0) po kompletní resekci primárního nádoru ke standardní adjuvantní chemoterapii (12 cyklů mFOLFOX6) a k adjuvantní chemoterapii (12 cyklů mFOLFOX6) v kombinaci s atezolizumabem, následované 6měsíční monoterapií atezolizumabem (17). Studie POLEM hodnotí efekt maintenance léčby avelumabem v indikaci po adjuvantní chemoterapii založené na 5-fluorouracilu u 402 pacientů dMMR nebo POLE mutací CRC stadia III (18).

Vzhledem k pozitivním výsledkům studií s neoadjuvantní léčbou u nádorů gastrointestinálního traktu (jícen, žaludek, pankreas, rektum) je snaha ověřit účinnost tohoto přístupu i v případě CRC a imunoterapie. Nedávno byly publikovány výsledky studie fáze III, FOXTROT,

Tab. 1. Imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H mCRC – paliace

Studie	KEYNOTE 016	KEYNOTE 164		CheckMate 142			KEYNOTE 177	
Linie léčby	> 3	> 2	> 3	1	> 2	> 2	1	
Fáze	2	2		2			3	
Počet pacientů	10	63	61	45	74	119	153	154
Režim	pembrolizumab	pembrolizumab	pembrolizumab	nivo/ipi*	nivolumab	nivo/ipi**	pembrolizumab	chemoterapie
ORR	40%	33%	33%	60%	31%	55%	44%	33%
DCR	90%	57%	51%	84%	69%	80%	65%	75%
mPFS (měsíce)	NR	4,1	2,3	NR	14,3	NR	16,5	8,2
12měsíční PFS rate	78% (ve 20. týdnu)	41%	X	77%	50%	71%	55%	37%
mOS (měsíce)	NR	NR	31,4	NR	NR	NR	X	X
12měsíční OS rate	X	76%	72%	88%	73%	85%	X	X

*nivolumab 3 mg/kg à 2 týdny + ipilimumab 1 mg/kg à 6 týdnů

**nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg à 2 týdny, celkem 4x, následováno nivolumab 3 mg/kg à 2 týdny

kde bylo 1 052 pacientů s dle CT stadiem T3–4, N0–2, M0 randomizováno k perioperační léčbě (6 týdnů FOLFOX, následnému chirurgickému výkonu a dokončení 18 týdnů FOLFOX) nebo ke standardnímu postupu, tedy operace a následné adjuvantní chemoterapie (24 týdnů). Neoadjuvantní léčba byla dobře tolerována a byla spojena s histologickou regresí u 59% pacientů, došlo k nárůstu R0 resekci. Zajímavé byly ale zejména výsledky patologické odpovědi na léčbu dle MMR statusu. Regrese byla podstatně méně častá u dMMR/MSI-H nádorů proti pMMR/MSS nádorům (žádná regrese u 73,6% vs. 26,6%, resp.) (19). Právě podskupina dMMR/MSI-H, která neměla benefit z perioperační chemoterapie je potenciálním kandidátem v indikaci imunoterapie v neoadjuvantním podání.

Ve studii NICHE pacienti s časným CRC dostávali neoadjuvatní léčbu ipilimumab 1 mg/kg v den 1 + nivolumab 3 mg/kg v den 1 a den 15 před operací, která následovala do 6 týdnů od vstupu do studie. Celkem bylo ve studii léčeno 40 pacientů, 21 s dMMR a 20 s pMMR nádory (jeden z pacientů měl pMMR i dMMR nádor). Pacienti s pMMR tumory dostávali navíc celecoxib od dne 1 až do dne před operací. Neoadjuvantní léčba byla velmi dobře tolerována a pouze 13% pacientů mělo G3–4 toxicitu spojenou s léčbou a všichni pacienti dospěli k resekci. Výsledky byly velmi povzbudivé, kdy ve skupině dMMR CRC byla u všech 20 pacientů pozorována patologická odpověď, navíc 19 z 20 (95%) pacientů mělo významnou patologickou odpověď (< 10% reziduální nádorové tkáně v resekátu), včetně 12/20 (60%) kompletních patologických odpovědí. Ve skupině pMMR CRC měli 4 pacienti patologickou odpověď a z nich 3 významnou patologickou odpověď

a 1 pacient parciální odpověď. Jako pozitivní prediktor odpovědi u pMMR CRC byla popsána infiltrace CD8+ PD-1+ T-lymfocyty. Při mediánu sledování 8,1 měsíce byli všichni dMMR pacienti naživu a bez recidivy onemocnění (20). Velmi podobné výsledky byly reportovány i po resekci reziduálních lézí při imunoterapii pro dMMR/MSI-H mCRC (21, 22).

Podobný design jako studie NICHE měla i studie PICC, kde bylo 34 pacientů s lokálně pokročilým dMMR/MSI-H karcinomem rekta randomizováno k toripalimabu (anti PD-1) 3 mg/kg à 2 týdny s/nebo bez celecoxibu 200 mg per os dvakrát denně; celkem bylo před operací aplikováno 6 cyklů. Všechny 34 pacientů dosáhlo následně R0 resekci primárního nádoru. 15 z 17 pacientů (88%) v rameni toripalimab a celecoxib a 11 z 17 pacientů (65%) v rameni s toripalimabem v monoterapii mělo pCR. Po operaci pacienti pokračovali v léčbě toripalimabem do celkové doby 6 měsíců. Nežádoucí účinky spojené s léčbou G1-2 byly shodně u 59% pacientů v obou ramenech. G3 toxicita byla nízká a vyskytla se v obou ramenech pouze u 3% pacientů (23).

Další studií, která studovala efekt samotné imunoterapie u pacientů s lokálně pokročilým dMMR/MSI-H karcinomem rekta, byla studie fáze II (NCT 04165772) výsledky, které byly recentně prezentovány na ASCO GI 2022. Pacienti byli léčeni dostarlimabem (anti PD-1) v dávce 500 mg à 3 týdny, celkem 9 cyklů. Aktuálně jsou k dispozici výsledky prvních 11 pacientů, kteří měli ORR 100% (hodnoceno endoskopicky a pomocí MR v 6 měsíci terapie) (24).

Další studie hodnotily efekt imunoterapie v kombinaci s chemoradioterapií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Byly

reportovány výsledky studie fáze II VOLTAGE-A, kdy byl nivolumab (240 mg à 2 týdny, celkem 5 aplikací) podáván pacientům s lokálně pokročilým karcinomem rekta (T3–4, N jakékoliv, M0) po neoadjuvantní chemoradioterapii (LD 50,4 Gy). Bylo pozorováno 60% pCR u 3 z 5 dMMR/MSI-H pacientů a 30% pCR u 11 z 37 pMMR/MSS pacientů (25). Skutečnost, že kombinace imunoterapie a radioterapie má synergický efekt i u pacientů s pMMR/MSS nádory potvrzuje i studie AVANA, kdy pacienti s lokálně pokročilým karcinomem rekta obdrželi neoadjuvantní chemoradioterapii (LD 50,4 Gy) + 6 cyklů avelumabu v dávce 10 mg/kg à 2 týdny. Z 96 pacientů, u kterých byla hodnotitelná patologická odpověď, dosáhlo 23% pacientů pCR a 61,5% pacientů významnou patologickou odpověď. Navíc z 39 pacientů, u kterých byl k dispozici MMR status, byli až na jednoho pacienta všichni pMMR (26). Sumarizované výsledky s imunoterapií v neoadjuvantním podání u CRC jsou uvedeny v tab. 2.

Závěr

Je vidět, že v poslední době dochází k průniku imunoterapie i do léčby CRC. Bohužel, tyto pokroky jsou limitovány na malou podskupinu pacientů s dMMR/MSI-H CRC. Výzvou je zlepšit současnou neuspokojivou situaci zejména v léčbě pMMR/MSS CRC (cca 95% všech mCRC) a rovněž identifikovat pacienty, kteří mohou mít benefit z imunoterapie v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími molekulami. Neméně důležité je identifikovat další biomarkery kromě dMMR/MSI-H statusu, které by predikovaly benefit imunoterapie, nebo naopak ty, které by signalizovaly riziko neefektivity imunoterapie s rizikem rychlého progresu klinického

Tab. 2. Imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H CRC – neoadjuvance

Studie	Režim	Počet pacientů	pCR	MPR
NICHE (20)	ipilimumab 1 mg/kg D1	20 dMMR	60 %	95 %*
	nivolumab 3 mg/kg D1 + D15	15 pMMR	×	20 %**
PICC (23)	6 cyklů toripalimab 3 mg/kg à 2 týdny	17 dMMR	65 %	×
	6 cyklů toripalimab 3 mg/kg à 2 týdny + 200 mg celecoxib bid	17 dMMR	88 %	×
NCT 04165772 (24)	9 cyklů dostarlimab 500 mg à 3 týdny	30 dMMR	100 %***	×
VOLTAGE - A (25)	CHT/RT (LD50,4 Gy + capecitabine 825 mg/m ² bid) →	5 dMMR	60 %	60 %
	5 cyklů nivolumab 240 mg à 2 týdny	37 pMMR	30 %	38 %
AVANA (26)	CHT/RT (LD50,4 Gy + capecitabine 825 mg/m ² bid) →	96****	23 %	61,50 %
	6 cyklů avelumab 10 mg/kg à týdný			

*100 % jakákoliv patologická odpověď

**26,6 % jakákoliv patologická odpověď, 1 PR odpověď

***cCR – u 11 již hodnotitelných pacientů; endoskopie a MR v 6 měsíci

****39 vyšetřitelných pacientů pouze 1 s dMMR nádorem

stavu pacienta. Imunoterapie v léčbě CRC se pomalu přesouvá z indikace mCRC i do časnějších stadií, jako je adjuvantní léčba

a velmi slibné jsou výsledky imunoterapie v neoadjuvantní léčbě, preferenčně v podskupině dMMR/MSI-H. Aktuálně probíhá

velké množství studií s imunoterapií, které mají za cíl zlepšit naše poznání a vést k prodloužení přežití pacientů s CRC.

LITERATURA

- Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(2):104-117. doi: 10.3322/caac.21220. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639052.
- Yang Y, Li X, Ma Z, et al. CTLA-4 expression by B-1a B cells is essential for immune tolerance. Nat Commun. 2021;12(1):525. doi: 10.1038/s41467-020-20874-x. PMID: 33483505; PMCID: PMC7822855.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28596308; PMCID: PMC5576142.
- Yiemchavavee S, Wong-Arce A, Romero-Maldonado A, et al. Expression and immunogenicity assessment of a plant-made immunogen targeting the cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4: a possible approach for cancer immunotherapy. J Biotechnol. 2021;329:29-37. doi: 10.1016/j.jbiotec.2021.01.016. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33485860.
- Jass JR, Do KA, Simms LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. Gut. 1998;42(5):673-679. doi: 10.1136/gut.42.5.673. PMID: 9659163; PMCID: PMC1727100.
- Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(6):361-375. doi: 10.1038/s41575-019-0126-x. PMID: 30886395; PMCID: PMC7295073.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science. 2006;313(5795):1960-1964. doi: 10.1126/science.1129139. PMID: 17008531.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Final overall survival for

- the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):3500-3500.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, 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. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: Lancet Oncol. 2017;18(9):e510. PMID: 28734759; PMCID: PMC6207072.
- Overman MJ, Bergamo F, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(4_suppl):554-554.
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29355075.
- André T, et al. SO-27 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. Annals of Oncology. Volume 32;S213-S214. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.051.
- Lenz HJ, 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. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637336.
- Sinicropo FA, Ou FS, Zemla T, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer and deficient mismatch repair (ATOMIC, Alliance A021502). Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):e15169-e15169.
- Lau D, Kalaitzaki E, Church DN, et al. Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study. ESMO Open.

- 2020;5(1):e000638. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000638. PMID: 32079623; PMCID: PMC7046393.
- Morton D. 5230-FOXTR0T: An international randomised controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. On behalf of the FOXTR0T Collaborative Group. Ann. Oncol. 2019;30(Suppl. 5):v198-v252.
- Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med. 2020;26(4):566-576. doi:10.1038/s41591-020-0805-8. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32251400.
- Liu DX, Li DD, He W, et al. PD-1 blockade in neoadjuvant setting of DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer. Oncoimmunology. 2020;9(1):1711650. doi: 10.1080/2162402X.2020.1711650. PMID: 32042474; PMCID: PMC6984585.
- Ludford K, Cohen R, Svrcek M, et al. Pathological Tumor Response Following Immune Checkpoint Blockade for Deficient Mismatch Repair Advanced Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2021;113(2):208-211. doi:10.1093/jnci/djaa052. PMID: 32294214; PMCID: PMC7850519.
- 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. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34688374.
- Lumish MA, Cohen JL, Stadler ZK, et al. PD-1 blockade alone for mismatch repair deficient (dMMR) locally advanced rectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(4_suppl):16-16.
- Yuki, S, Bando H, Tsukada Y, et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. J. Clin. Oncol. 2020;38:4100.
- Salvatore L, Bensi M, Corallo S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): the AVANA study. J. Clin. Oncol. 2021;39(15_suppl):3511, https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.3511.