

mikrosatelitovou instabilitou (MSI high), kterou lze diagnostikovat u cca 5 % případů metastatického onemocnění, se silnou převahou pravostranných nádorů. Studie v neselektovaných populacích a u nádorů s proficientními mismatch repair geny pMMR/mikrosatelitně stabilním (MSS) onemocněním byla po dlouhou dobu provázena řadou negativních výsledků, avšak v poslední době byly prezentovány slibné výsledky.

Imunoterapie u dMMR/MSI high metastatických nádorů

V této podskupině se nabízejí dvě léčebné možnosti a to použití pembrolizumabu či kombinace ipilimumabu a nivolumabu. Pembrolizumab staví na výsledcích randomizované studie fáze III KEYNOTE 177, stavějící na poznatcích z předchozích menších studií. První z nich, KEYNOTE-016 (5) publikovaná v roce 2015 v populaci předlěčených pacientů ukázala, že účinnost pembrolizumabu (testováno bylo 11 pacientů s MSI-H a 22 pacientů s MSS kolorektálním karcinomem) je limitována na MSI high populaci s objektivní odpovědí (ORR), která byla zaznamenána u 40 % pacientů s MSI-H mCRC a četnost kontroly onemocnění DCR (90 %). Důležitý střipek poznání přinesla studie fáze 1b KEYNOTE-028 (6), jenž přispěla k porozumění role PD-L1 u kolorektálního karcinomu. Ze vzorku 137 pacientů s na léčbu refraktorním, metastatickým CRC byla prokázána PD-L1 pozitivita u 24 % a do studie bylo následně zařazeno 23 pacientů. Nádorová odpověď byla zaznamenána u jediného pacienta, který se odlišoval od zbytku studiové populace tím, že měl MSI high kolorektální karcinom.

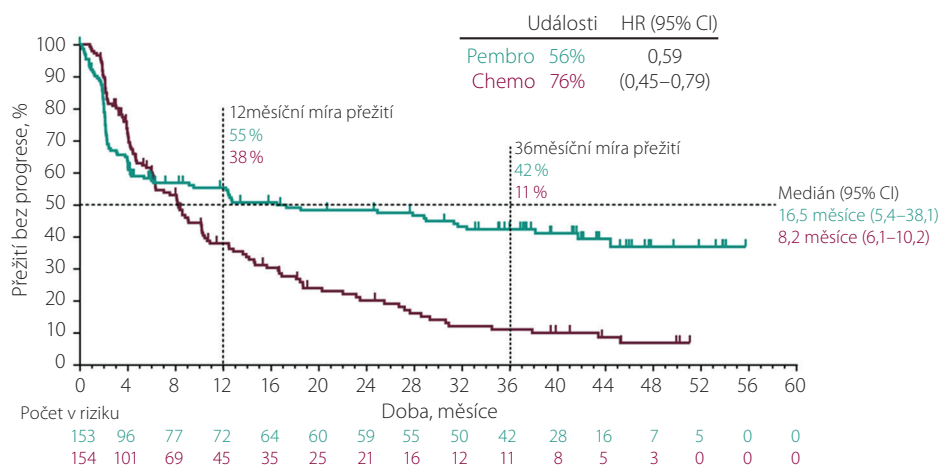
Nejrozsáhlejší publikovaná mezinárodní randomizovaná studie fáze III KEYNOTE-177 (7), v populaci pacientů s MSI-H/dMMR metastatickým kolorektálním karcinomem, v níž byl pembrolizumab testován v první linii léčby v monoterapii proti standardní léčbě chemoterapií FOLFOX + bevacizumab/cetuximabem dle RAS mutačního statutu. Primární cíle představovaly parametry PFS a OS, přičemž je nutné poznamenat, že byl pacientům v kontrolní skupině po progresi umožněn crossover, čímž dochází k podhodnocení rozdílu v celkovém přežití. V této studii bylo v následujících liniích anti-PD-1/

PD-L1 exponováno 60 % pacientů ze skupiny s chemoterapií. Podání pembrolizumabu vedlo k významně delšímu PFS v porovnání se standardní léčbou (16,5 vs. 8,2 měsíce; HR 0,60; 95% CI, 0,45–0,80; $p = 0,0002$), (Obr. 1). Srovnání mediánu celkového přežití vykazovalo trend k lepšímu přežití ve skupině s pembrolizumabem (HR 0,74; 95% CI, 0,53–1,03; $P = 0,0359$; mOS nedosažen vs. 36,7 měsíce), (Obr. 2). Celková objektivní odpověď nastala u 43,8 % pacientů s pembrolizumabem, přičemž u 11 % se jednalo o kompletní remisi, v rameni se standardní léčbou činila ORR 33,1 % s 4 % kompletních remisí. Kontrolu onemocnění (DCR) dosáhlo 65 % pacientů v rameni s pembrolizumabem oproti 75 % pacientům v rameni se standardní léčbou. Primární progresse onemocnění byla zaznamenána u 29,4 % pacientů s pembrolizumabem a 12,3 % pacientů v kontrolním rameni. Medián trvání odpovědi ve skupině s chemoterapií činil 10,6 měsíce, ve skupině

s imunoterapií nebyl dosažen. Po 24měsíčním sledování přetrvávala odpověď u 83 % pacientů s pembrolizumabem oproti 35 % pacientů se standardní léčbou (Obr. 2). Pohled do podskupinových analýz odhaluje zajímavé výsledky; z léčby profituje většina podskupin pacientů, nikoliv však pacienti s mutacemi KRAS a NRAS (HR 1,19, 95% CI 0,68–2,07). Kupodivu, v křehkých subpopulacích – podskupiny pacientů s ECOG 1 a ve věkové kategorii > 70 let, kde se preference imunoterapie před standardní volbou chemoterapie a cílené léčby jeví jako méně zatěžující volba – také neprokazovaly jednoznačný profit imunoterapie nad kontrolním ramenem. Každopádně je pembrolizumab obsažen v současných léčebných doporučeních ESMO, NCCN i České onkologické společnosti.

Další, praxi měnící, je studie fáze 2 CheckMate-142. Primárním cílem této studie byla četnost celkové léčebné odpovědi. V kohortě s monoterapií nivolumabem (8)

Obr. 1. Přežití bez progresse KEYNOTE 177



Obr. 2. Finální celkové přežití ve studii KEYNOTE 177

