

v populaci pacientů s MSI-H mCRC předléčenými nejmeně 1 linií terapie (více než 50 % pacientů před vstupem do studie absolvovalo 3 a více linií léčby) byla ve vzorku 72 pacientů při prodlouženém sledování pozorována ORR 34 % a četnost kontroly onemocnění (DCR) 62 %. Medián trvání odpovědi nebyl dosažen. V této studii byl nivolumab podáván v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny do progresu, umrtí, neakceptovatelné toxicity nebo odvolání souhlasu. Medián přežití bez progresu činil 6,6 měsíců, přičemž po 9 měsících nastala fáze platu s přetrvávajícím 44 % podílem pacientů bez progresu. Medián celkového přežití v celkové populaci nebyl dosažen, při 18měsíčním sledování přežívalo 66 % pacientů.

V kohortě 119 pacientů léčených kombinací nivolumabu plus ipilimumabu (9). Podmínkou vstupu byla předléčenost alespoň jednou linií léčby. Léčebný režim sestával ze 4 cyklů nivolumabu 3 mg/kg + ipilimumabu 1 mg/kg po třech týdnech, následovaných nivolumabem 3 mg/kg po 2 týdnech. Nejnovější data popisující účinnost tohoto režimu vycházejí z 5letého sledování. Kombinace nivolumabu + ipilimumabu navodila nádorovou odpověď u 65 % pacientů, přičemž u 13 % pacientů byla zaznamenána kompletní odpověď. Kontroly onemocnění (DCR) dosáhlo 81 %.

Efektivitu kombinace ipilimumabu s nivolumabem lze demonstrovat na faktu, že ani po pěti letech sledování nebylo dosaženo mediánu trvání odpovědi, mediánu PFS ani OS OS. Četnost PFS po 5 letech (10) sledování činila 52 %, četnost OS po 4 letech 68 %, (Obr. 3), (a to u populace se

76 % pacienty předléčenými nejmeně 2 liniemi léčby). V porovnání s monoterapií, ať už nivolumabem či pembrolizumabem, poskytuje léčba kombinací nivolumabem plus ipilimumabem vyšší šanci na dosažení nádorové odpovědi (65 % u kombinace vs. 34 % při léčbě nivolumabem vs. 43,8 % ve studii KEYNOTE-177 s pembrolizumabem v první linii). Primární progresu při kombinaci ipilimumabu s nivolumabem byla zaznamenána u 12 % pacientů – což je srovnatelné s ramenem se standardní léčbou ve studii KEYNOTE-177 a signifikantně méně než u pembrolizumabu (29,4 %). Dosažení léčebné odpovědi na imunoterapii je typicky spojeno s jejím dlouhým přetrváváním; v podskupinových analýzách studie CheckMate 142 nebyl zaznamenán negativní vliv mutace RAS, či ECOG 1 na míru ORR. Kombinace ipilimumabu s nivolumabem tudíž představuje druhou volbu imunoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu v populaci předléčených pacientů, z nepřímého srovnání zřejmě účinnější ve smyslu vyššího podílu dlouhodobě přežívajících pacientů. Studie CheckMate 142 je na stupnici důkazů hodnocena níže vzhledem k tomu, že se jednalo o studii fáze II, bez kontrolního ramene se standardní léčbou a s primárním cílem ORR, nikoliv PFS či OS, přesto jsou její výsledky přesvědčivé natolik, že je dle léčebných doporučení NCCN, ESMO i České onkologické společnosti jednou z léčebných možností. V současnosti probíhá studie fáze III Checkmate 8HW, kde budou pacienti randomizováni ke kombinaci ipilimumabu s nivolumabem či ke standardní léčbě. Design studie zahrnuje obdobně jako

v KEYNOTE 177 možnost crossoveru po progresu, naopak se odlišuje možností zařadit pacienty v první linii i předléčené (11).

Pokroky v léčbě imunoterapií u MSS/dMMR metastatického kolorektálního karcinomu

Metastatický kolorektální karcinom bez průkazu mikrosatelitové instability/deficitu mismatch repair systému bylo možno dříve považovat za rezistentní vůči standardní imunoterapii založené na blokádě PD-1/PD-L1, přičemž toto tvrzení v praktické rovině vyplývalo z negativních výsledků studií (s pembrolizumabem (5), atezolizumabem (12) nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem (13)). Mikrosatelitově stabilní tumory vykazují vlastnosti, které na několika úrovních brání účinné imunitní odpovědi organismu. Mezi jejich základní charakteristiky patří nízká mutační nálož (TMB), minimální infiltrace T lymfocyty a/nebo převažující imunosupresivní mikroprostředí.

Doposud byly v klinickém výzkumu uplatněny strategie modulace nádorového mikroprostředí prostřednictvím cílené léčby, indukce mikrosatelitové instability a také využití CAR-T lymfocytů.

Kombinace cílené léčby a imunoterapie v několika nedávno publikovaných studiích ukazuje nejednoznačné výsledky. Některé menší studie fáze I a II naznačovaly mírné zlepšení celkového přežití, jako např. kombinace avelumabu a regorafenibu s dosaženým mOS 10,8 měsíce (14), tripletu cetuximabu s encorafenibem a nivolumabem u MSS BRAFV600E metastatického kolorektálního karcinomu (15), zklamání však přinesla nedávno publikovaná mezinárodní, randomizovaná studie fáze III LEAP-017 (16), která na vzorku 480 pacientů s MSS/pMMR metastatickým kolorektálním karcinomem, předléčeným dvěma liniemi léčby zkoumala přínos kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem proti standardní léčbě dle volby investigátorů (48,5 % volilo trifluridin/tipiracil a 51,5 % regorafenib). V primárním cíli celkového přežití nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl s 9,8 měsíci ve studiovém rameni oproti 9,3 měsíci se standardní léčbou (HR 0,83, 95% CI 0,68–1,02, $p = 0,0379$, pro superioritu nastavena hladina význam-

Obr. 3. Celkové 5leté přežití ve studii CheckMate 142

