

nosti $p = 0,0214$). Za poznámku stojí vysoký, 70% – podíl pacientů s jaterním postižením, neboť tato lokalizace se ukázala negativním prognostickým faktorem účinnosti imunoterapie (17).

Další zkoumaný směr spočíval v kombinaci imunoterapie, cílené léčby a chemoterapie, také s nejednoznačnými výsledky.

Jako první lze zmínit randomizovanou studii fáze II AtezoTRIBE (18), v níž výzkumníci přiřadili studiovou populaci s nepředléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem buď do ramene se standardní léčbou, pro kterou zvolili režim FOLFOXIRI + bevacizumab, nebo do studiového ramene, v němž ke standardní léčbě přidali atezolizumab. Po úvodních osmi cyklech podávání tripletu pacienti pokračovali v udržovací léčbě FUFA + bevacizumab +/- atezolizumab. Jako primární cíl byl stanoven parametr PFS. Pacienti mohli být zařazováni nezávisle na MSI statusu, studiová populace 218 pacientů proto sestávala z 92% MSS mCRC pacientů a 7% s MSI mCRC. Čistě jaterní postižení bylo zaznamenáno u 27% pacientů. Studie uspěla v primárním parametru přežití bez progresu; ve standardním rameni činilo 11,5 měsíce, ve studiovém rameni 13,1 měsíce (HR 0,69, 80% CI 0,56–0,85, $p = 0,012$). Bližší pohled do subpopulací dle statusu MSI/MMR však odhaluje statisticky nesignifikantní trend k lepšímu PFS v MSS/pMMR skupině s HR 0,77 (CI 0,55–1,08) a nepřekvapivý silný efekt v MSI/dMMR podskupině s HR 0,10 (CI 0,02–0,42). Rozdíl v mediánu celkového přežití 27,2 měsíce ve standardním rameni a 33 měsíce v experimentálním rameni v rámci celé populace s léčebným záměrem nedosáhl statistické signifikance ($p = 0,136$). Aktualizovaný parametr mediánu přežití bez progresu v podskupině s pMMR činil 11,5 vs. 13 měsíců (HR 0,79, CI 0,64–0,97, $p = 0,073$), parametr mediánu celkového přežití 26,9 měsíce vs. 30,8 měsíce s HR 0,83 (CI 0,64–1,07, $p = 0,172$), (Obr. 4). Jednoznačný benefit přidání atezolizumabu k tripletu FOLFOXIRI + bevacizumab tedy konstatovat nelze.

Obdobná, randomizovaná studie fáze II Checkmate 9X8 (19) zkoumající přínos nivolumabu nad rámec standardního režimu FOLFOX + bevacizumab v první linii léčby na vzorku 195 pacientů neprokázala přínos v pri-

márním cíli PFS, který činil v obou ramenech shodně 11,9 měsíce, nelišily se ani křivky celkového přežití. Slabší důkazy o efektu kombinace imunoterapie s chemoterapií a anti-EGFR cílenou léčbou poskytují menší, studie fáze II postrádající kontrolní ramena, jako je např. v první linii AVETUX (20). Na populaci 62 pacientů v první linii mCRC dosáhla kombinace avelumabu s cetuximabem a režimem FOLFOXIRI v první linii léčby mediánu PFS 14,1 měsíce, což je nepochybně povzbuzující, nikoliv však vybočující z rozptylu hodnot PFS v rámci jiných menších studií fáze 2 s cetuximabem a tripletem FOLFOXIRI (např. studie CELIM2 (21) nebo FOCULM (22)), proto bude nutné vyčkat, zda se objeví potvrzující výsledky větších randomizovaných studií fáze III. Obecně tedy lze z hlediska účinnosti dosavadní výsledky studií kombinujících imunoterapii, cílenou léčbu a chemoterapii u populace neselektované z hlediska MSI/MMR statusu – tzn. s více než 90% převahou MSS/pMMR pacientů – shrnout jako nedostatečně průkazné a nezralé do klinické praxe.

Neznamená to však, že by byla imunoterapie u MSI/pMMR pacientů neperspektivní. V poslední době byly identifikovány nové poznatky a strategie, které jsou podrobovány klinickému testování. Predikce účinnosti imunoterapie nezávislým na MSI/MMR statusu byla zkoumána u TMB (nádorové mutační nálože) a mutace POLE-1/POLD1 (DNA po-

lymeráza epsilon, katalytická podjednotka A a DNA polymeráza delta). Incidence POLE-1/POLD1 mutací se u metastatického kolorektálního karcinomu pohybuje mezi 1–7% (23, 24), a navzájem se vylučuje s deficiencí v mismatch repair genech. Mezi TMB a MSI/dMMR statutem existuje velmi úzké propojení, analýza (25) téměř 1 400 nádorů kolorekta nalezla MSI statut u 5,7%, vysoké TMB u 6,7% a souběžný výskyt MSI a vysokého TMB u 5,4% pacientů. Vztah mezi účinností imunoterapie u pacientů v závislosti na TMB, mutacích POLE-1 a MSI/dMMR naznačila práce z roku 2021 (26), kde bylo zaznamenáno lepší celkové přežití u nádorů s TMB ≥ 10 /Mb léčených imunoterapií. Po stratifikaci dle MMR statusu a mutačního stavu POLE/POLD1 ukázala závislost účinnosti imunoterapie na přítomnosti mutace POLE/POLD1. Pacienti s TMB ≥ 10 /Mb s nemutovanou POLE/POLD1 vykazovali stejné výsledky jako podskupina pacientů s pMMR a nízkou mutační náloží, tedy absenci benefitu. U pacientů s prokázanou mutací POLE/POLD1 lze očekávat efekt imunoterapie zcela srovnatelný s MSI/pMMR nádory a má své místo v léčebném algoritmu.

Pacienti s MSS/pMMR a POLE/POLD1 nemutovanými nádory aktuálně představují populaci, u níž nebyl doložen benefit standardně dostupné imunoterapie. Nové molekuly však mají potenciál tento stav zvrátit, jak ukázala studie (27) s dubletem bosenti-

Obr. 4. Celkové přežití v MSS podskupině studie AtezoTRIBE

