

limabu s balstilimabem u MSS refraktorních pacientů. Balstilimab funguje jako duální PD-L1/2 antagonist a bosentilimab představuje novou generaci anti-CTLA4 protilátek, s vystupňovaným stimulačním účinkem na FcγIIIA vedoucím k účinnější aktivaci antigen prezentujících buněk a depleci regulačních T lymfocytů (Treg) tlumících imunitní odpověď. V rámci studiové populace zaznamenali výzkumníci kontrolu onemocnění u 80 % ze 101 pacientů, četnost ORR činila 18 %, v podskupině bez jatrních metastáz pak 23 %, přetrvávající odpověď na léčbu mělo 69 % pacientů. Medián celkového přežití dosáhl 20,9 měsíce u podskupiny bez jatrních metastáz oproti 8,7 měsíce u skupiny s jatrním postižením (Obr. 5).

Jiný, originální přístup zvolili italsí autoři ve své studii MAYA (28), v populaci refraktorních pacientů s MSS metastatickým kolorektálním karcinomem použili léčbu temozolomidem a kombinaci nivolumabu s ipilimumabem. Základní vstupní kritérium splňovali pacienti s metylovaným genem MGMT (O⁶-metylguanin-DNA-metyltransferázy), jenž hraje důležitou roli v reparaci DNA poškozené alkylačními činidly. Pacienti s metylovaným promotorem MGMT, tudíž neexprimující tento gen, jsou náchylnější k poškození alkylačními cytostatiky např. temozolomidem. Odpověď

na léčbu temozolomidem je podmíněna MSS statutem, přičemž jeden z mechanismů vzniku rezistence představuje de novo mutace v mismatch repair genech, zejména MSH6. V populaci 703 silně předléčených lidí s MSS mCRC identifikovali silencing genu MGMT u 204 (29 %) pacientů, a 142 z nich bylo následně zařazeno do studie. Studiová léčba zahrnovala úvodní dva cykly temozolomidu (150 mg/m² den 1–5 v rámci 28denního cyklu) a zhodnocení odpovědi. Pacienti, kteří dosáhli kontroly onemocnění (33/135, 24 %), poté pokračovali v další léčbě temozolomidem v kombinaci s nivolumabem + ipilimumabem. V tomto vyselektovaném vzorku navodila léčba celkovou léčebnou odpověď u 45 % pacientů, medián přežití bez progresu činilo 7 měsíců a medián celkového přežití 18,4 měsíce. Rebiopsie provedené u 4 pacientů s mPFS > 8 měsíců potvrdily významné zvýšení TMB (vstupně medián 4,5/Mb). V rámci screenované MSS mCRC na léčbu refraktorní populace tudíž z tohoto postupu profitovaly 3 %, v rámci MGMT selektované populace 10,8 % pacientů.

Závěr

Imunoterapie má u metastatického kolorektálního karcinomu své pevné postavení v populaci pacientů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou/deficiencí v mismatch repair

genech tvořících zhruba 5 % všech metastatických kolorektálních karcinomů, kde je na výběr v první linii léčby pembrolizumab, nebo kombinace ipilimumab + nivolumab u předléčených pacientů. Probíhá intenzivní výzkum, jehož cílem je prolomit rezistenci vůči imunoterapii v populaci MSS/pMMR pacientů. Kombinace multikinázových inhibitorů s imunoterapií přináší slibné výsledky v rámci malých studií, nicméně velká studie fáze III, jenž postavila dublet pembrolizumab + lenvatinib proti standardní léčbě v třetí linii neprokázala lepší výsledky, a proto je potřeba zachovat zdrženlivý přístup. Obdobně studie kombinující imunoterapii s chemoterapií a cílenou léčbou jsou v naprosté většině jednoramenné, přičemž randomizované studie AtezoTRIBE a CheckMate 9 × 8 neprokázaly v podskupině MSS pacientů prodloužení celkového přežití. Aktuálně slibně působí výsledky studie kombinující novou generaci anti-CTLA4 protilátek botensilimabu s balstilimabem, jenž u populace s refraktorním MSS metastatickým kolorektálním karcinomem vedla ke kontrole onemocnění 80 % pacientů a významnému prodloužení celkového přežití, zejména u podskupiny bez jatrních metastáz. Další varianty imunoterapie jako buněčné terapie jsou také intenzivně zkoumány, avšak klinickému použití jsou ještě více vzdáleny, a tudíž zde nejsou zmiňovány.

Obr. 5. Celkové přežití u MSS refraktorních pacientů léčených kombinací botensilimabu s balstilimabem

