

Nivolumab v léčbě předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou

Beatric Bencsiková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nivolumab v kombinaci s nízkou dávkou ipilimumabu přinesly robustní a dlouhodobý klinický přínos se zvládnutelným bezpečnostním profilem u dříve léčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou/defektem mismatch repair proteinů (MSI-H/dMMR) při mediánu sledování 13,4 a 25,4 měsíců v multikohortové studii fáze 2 CheckMate 142. Na ASCO 2022 byla prezentována data účinnosti a bezpečnosti 5letého sledování. Účinek léčby potvrzují i zkušenosti v klinické praxi a konkrétní případ pacienta.

Klíčová slova: imunoterapie, kolorektální karcinom, chemoterapie, nivolumab.

Nivolumab in the treatment of pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma with high microsatellite instability

Nivolumab in combination low-dose ipilimumab has provided a robust and long-term clinical benefit with a manageable safety profile in previously treated patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) harboring high microsatellite instability/mismatch repair protein deficiency (MSI-H/dMMR) with a median follow-up of 13.4 and 25.4 months in the phase-2 multicohort CheckMate 142 study. The 5-year follow-up data on the efficacy and safety were presented at ASCO 2022. The effect of treatment has also been confirmed by clinical experience and a particular patient case.

Key words: immunotherapy, colorectal carcinoma, chemotherapy, nivolumab.

Úvod

Přibližně u 4 až 5 % pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) se vyskytuje fenotyp s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou/defektem mismatch repair proteinů (MSI-H/dMMR) (1, 2). Expresí MSI-H/dMMR má jak prognostickou, tak prediktivní hodnotu. Pacienti s diagnózou CRC v klinickém stadiu II s dMMR mají dobrou prognózu a nemají benefit z adjuvantní léčby 5-fluorouracilem (3, 4). U metastatického stadia CRC s dMMR je léčba chemoterapií obvykle méně účinná než u pacientů bez alterace MMR a představuje silnou prediktivní hodnotu pro klinickou účinnost checkpoint inhibitorů (5, 6, 7). Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAB) izotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programo-

vané buněčné smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk, utlumení jejich aktivity a blokádu cytotoxického působení. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokádu vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) je klíčový regulátor aktivity T-buněk. Ipilimumab je inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce CTLA-4, blokuje inhibiční signály indukované signální drahou přes CTLA-4, zvyšuje počet reaktivních efektorových T-buněk, které se mobilizují, aby se zvýšil přímý imunitní účinek T-buněk

proti nádorovým buňkám. Blokáda CTLA-4 může také snížit funkci regulačních T-buněk, což může také přispívat k protinádorové imunitní odpovědi. Ipilimumab může selektivně depletovat regulační T-buňky v nádorovém mikroprostředí, tím se zvýší poměr mezi intratumorálními efektorovými T-buňkami a regulačními T-buňkami, a to vede ke smrti nádorových buněk (8).

Absence opravných mechanismů při replikaci DNA vyvolává u MSI-H/dMMR fenotypu vysoké počty mutací v nádoru a predikuje tak vyšší pravděpodobnost odpovědi na léčbu checkpoint inhibitory včetně nivolumabu. Klinická studie CheckMate 142 je multikohortová, nerandomizovaná studie fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem při léčbě me-



MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
bencsikova@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):287-289

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 17. 8. 2023