

tastazujícího CRC s dMMR nebo MSI-H (9). Studie zahrnovala pacienty, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí léčbě fluoropyrimidinem a oxaliplatinou nebo irinotekanem nebo tuto léčbu netolerovali. U pacientů, kteří podstoupili poslední předchozí léčbu jako adjuvantní, mělo dojít k progresi do 6 měsíců od ukončení této adjuvantní chemoterapie. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 v nádoru. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Celkem 119 pacientů bylo léčeno nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny ve 4 dávkách s následnou monoterapií nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo dokud byla léčba tolerována. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST verze 1.1 bylo provedeno každých 6 týdnů během prvních 24 týdnů a dále každých 12 týdnů. Primárním cílem byla celková léčebná odpověď (ORR) hodnocená investigátorem. Sekundárním měřítkem účinnosti byla ORR (celková léčebná odpověď) hodnocená podle BICR (blinded independent central review), dále PFS, OS (celkové přežití), DCR a DOR (četnost a hloubka odpovědi) a bezpečnost.

Celkem 25 % pacientů mělo BRAF mutaci, 37 % mělo KRAS mutaci a u 12 % nebyla mutace známa. Ze 119 léčených pacientů bylo 109 po předchozí léčbě chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu u metastazujícího onemocnění a 9 po adjuvantní léčbě. Medián sledování byl 64 měsíců. Potvrzené léčebné odpovědi byly pozorovány bez ohledu na stav mutace BRAF

nebo KRAS a hladiny exprese PD-L1 v nádoru. Medián (95% CI) trvání léčby byl 24,9 měsíce (15,8–33,2). V době uzavření databáze (data cut off) 11 (9%) pacientů pokračovalo stále v léčbě. Důvody pro ukončení léčby byly následující: u 41 (34%) pacientů se jednalo o progresi onemocnění, u 36 (30%) pacientů byl dosažen maximální klinický přínos, 17 (14%) pacientů ukončilo léčbu v souvislosti s rozvojem nežádoucích účinků léčby. Četnost a hloubka odpovědi se zvýšila mezi 13,4 a 64 měsíci: ORR stoupl z 55 % na 65 %; CR z 3 % na 17 %. Progrese nemoci byla u 12 % pacientů. Medián trvání léčebné odpovědi nebyl ani po 60 měsících dosažen. Přínos v ORR byl pozorován napříč podskupinami a každá byla konzistentní s přínosem v celkové populaci. Medián PFS nebyl dosažen. 5 let žije bez progrese onemocnění celkem 52 % pacientů. Medián OS nebyl dosažen. Po 5 letech žije 68 % pacientů, z nichž 3/4 jsou bez léčby. Medián intervalu bez léčby je přibližně 28 měsíců (10, 11).

Dlouhodobé sledování nepřineslo žádné nové pozorování týkající se výskytu nežádoucích účinků (většina byla stupně 1 nebo 2, žádné události stupně 5).

Popis případu

U pacienta byl zjištěn synchronní duplicitní nádor tlustého střeva v 52 letech. V květnu 2020 pozoroval krev ve stolici, následně byla provedena kolonoskopie s nálezem adenokarcinomu v oblasti sigmoidea a transverza. V rodině otce nebyl výskyt nádorových onemocnění, u matky byla provedena nefrektomie v 68 letech pro neznámou příčinu, zemřela v 83 letech. U bratra pacienta se vyskytl nádor kůže v 50 letech. Děti pacienta, syn a tři dcery, jsou zdraví. Pacient je kuřák od mládí, kouří asi 15 cigaret denně.

V červnu 2020 absolvoval operační revizi, rozšířenou levostrannou hemikolektomií.

Peroperačně bylo zjištěno prorůstání nádoru do stěny žaludku. Histologicky se jedná o mucinózní adenokarcinom, dle TNM klasifikace je nádor sigmoidea pT2pN0 a nádor kolon transverzum pT4pN2 (1 lymfatická uzlina ze 7 vyšetřených lymfatických uzlin byla s nálezem metastázy), přítomna byla lymfangioinvasze. Vstupní staging prokázal plicní metastázy, oboustranné drobná ložiska do 5–8 mm, zmnožené lymfatické uzliny v retroperitoneu i mezenteriu do 11 mm. Imunohistochemie nádorové tkáně prokázala absenci MSH2 a MSH6 proteinu. Vyšetření bylo provedeno z obou invazivních adenokarcinomů. Pro podezření na Lynchův syndrom vzhledem k histologickému nálezu bylo indikováno molekulární genetické testování.

Nádorová tkáň (adenokarcinom s mucinózní morfologií) byla separovaná pro molekulární analýzu a vyšetření mutací v genech KRAS, NRAS a BRAF. Masivním paralelním sekvenováním (NGS) vybraných genů v nádoru nebyla prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117 a 146. Nádor je tedy RAS wild-type. V nádoru nebyla prokázána mutace v genu BRAF; mutační stav genu BRAF slouží jako prognostický faktor. Defekt v expresi MMR proteinů (MSH2 a MSH6), vzhledem ke zjištěné absenci těchto MMR proteinů předpokládá, že se jedná o tzv. Lynchův syndrom (dříve nazývaný hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom).

Po operaci byla zahájena první linie v kombinaci chemoterapie režimem modifikovaný FOLFOX6 a panitumumab. Léčba trvala 6 měsíců. V lednu 2021 byly na CT nalezeny patologické uzliny středního mediastinu, nové metastázy parasternálně vlevo, prekardiálně a nově vícečetné metastázy na peritoneu (Obr. 1).

Pro progresi nemoci a nález MSI-H byla zahájena léčba druhé linie, kombinace nivolumabu a ipilimumabu. Dávkování nivolumabu

Obr. 1. CT v lednu 2021: metastázy plic a peritonea. Zdroj MOÚ, Brno

