

3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Následovala druhá fáze monoterapie nivolumabem 240 mg každé 2 týdny. Léčba pokračuje i nadále. Efektem je dlouhodobá stabilizace nemoci (Obr. 2). Tolerance léčby je výborná, kvalita života pacienta je vynikající.

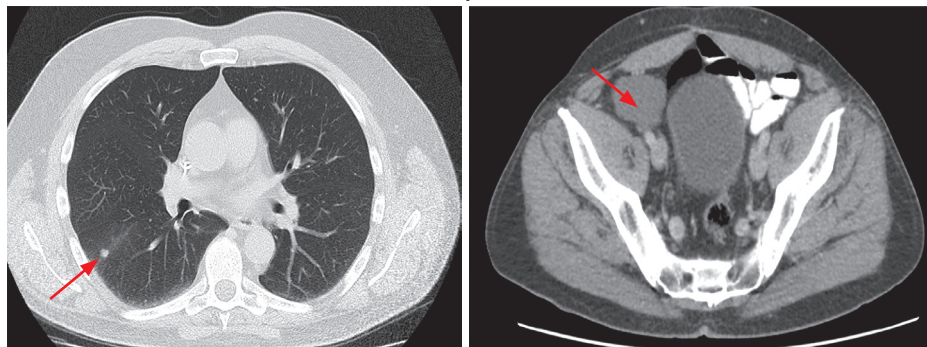
Molekulárně genetické vyšetření

Bylo provedeno sekvenování 226 nádorových genů, které mohou mít souvislost s rizikem nádorových onemocnění (SeqCap EZ Choise Target Enrichment, CZECA panel). Byla nalezena mutace v genu MSH2, která je příčinou dědičné formy nádorů tlustého střeva a u žen i dělohy, Lynchova syndromu. Dále byla zjištěna změna v genu ESR2, varianta nejasného významu. Děti a bratr pacienta mají 50% riziko, že mohou chybu v genu MSH2 také nést. Je u nich potřebné genetické testování po 18. roce věku.

Diskuze

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu (12). Pembrolizumab je registrován v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s MSI-H (13). Neexistuje formální studie srovnávající kombinaci PD-1 inhibitoru nivolumabu s CTLA-4 inhibitorem ipilimumabem a pembrolizumabu. Předpokládá se posílení protinádorového účinku při kombinované léčbě. Důležité je testování

Obr. 2. CT v červnu 2023: stabilizace nemoci. Zdroj MOÚ, Brno



a diagnostická přesnost stanovení stavu dMMR nebo MSI-H. Evropská doporučení preferují validované lokální testy, primárně stanovení MMR imunohistochemicky. V případě nekonkluzivního výsledku lze použít MSI PCR testování (14).

Celoživotní riziko nádorů tlustého střeva u přenašečů mutace v MSH2 genu je 75 %, riziko sekundárního nádoru je až 60 % a u žen riziko nádoru dělohy je až 40 %. Může být vyšší riziko i některých jiných nádorů: melanomu, lymfomů, nádorů žaludku, ledvin a vaječníků u žen (15). U pacienta je nutná další odborná péče a sledování onkologem, gastroenterologem, provádí se pravidelně kolonoskopie, gastrokopie jsou vhodné po 2–3 letech, dále se provádí kontroly močového systému a prostaty každoročně, kožní a oční kontroly (riziko melanomu). Pro syna, dcery a bratra je vhodné genetické testování, pokud nebudou testování, je vhodná prevence jako u rizikových osob, tedy kolonoskopie po 2–3 letech.

Závěr

Kazuistika pacienta demonstruje efektivitu imunoterapie v klinické praxi.

Nivolumab je aktuálně hrazen v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů

s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu nebo tuto léčbu netolerovali.

Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří dosud nebyli pro kolorektální karcinom léčeni checkpoint inhibitory. Jsou hrazeny 4 cykly kombinované léčby s ipilimumabem, následně je hrazen nivolumab v monoterapii do progresu onemocnění (verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie) nebo projevů nepříjemné toxicity. 5leté sledování v rámci studie CheckMate 142 prokázalo vysoký počet léčebných odpovědí (65 %), přičemž medián trvání odpovědi nebyl po 60 měsících dosažen. Počet kompletních remisí dosáhl až 17 %. Medián PFS a OS nebyl dosažen, 5leté PFS je 52 % a OS 68 %. Neobjevily se nové významné nežádoucí účinky léčby. Přínos léčby kombinací nivolumab s ipilimumabem u pacientů s mCRC s MSI-H fenotypem je dlouhodobý a s dobrou tolerancí.

LITERATURA

1. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409–413.
2. Tougeron D, et al. *Ann Oncol*. 2017;28 (suppl_5):v158–v208. Abstract 533P.
3. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219–3226.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Colon Cancer V.2.2023.
5. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS. *Studies Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322–5330.
6. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it

(Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189–1202.

7. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–1422.
8. Souhrn SPC údajů o přípravku Opdivo. Yervoy: 2022/2023.
9. Overman MJ, Bergamo F, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Oncol*. 2018;36:554.
10. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1052–1060.

11. Overman MJ, et al. ASCO 2022. Abstract number: 3510.
12. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38:11–19.
13. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol*. 2022;40:161–170.
14. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30:1232–1243.
15. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R, et al. Dědičný nádorový onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada; 2022.