

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

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 měsícem: ORR stouplo 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.

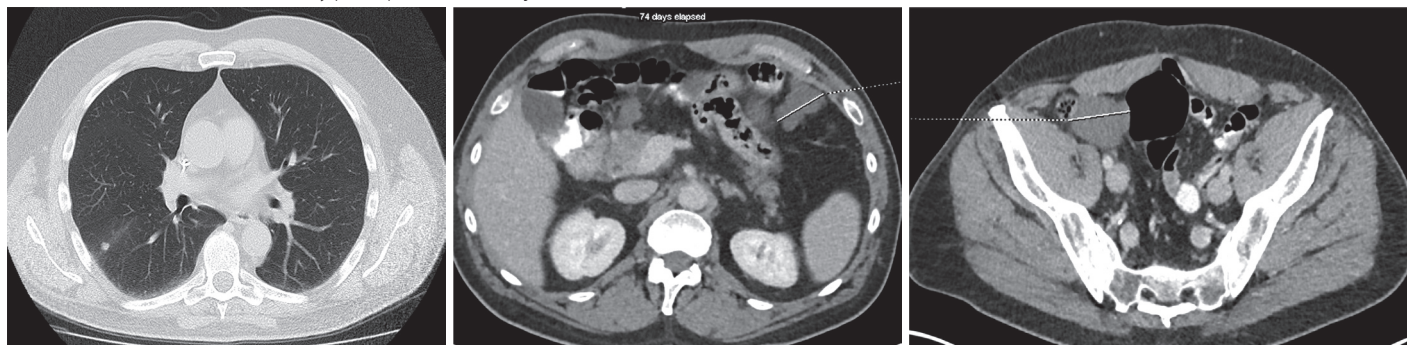
Peroperačně bylo zjištěno prorůstání nádoru do stěny žaludku. Histologicky se jedná o mucinózní adenokarcinom, dle TNM klasifikace je nádor sigmoidea pT2pN0 a nádor kolon transverzum pT4pN2 (1 lymfatická uzlina ze 7 vyšetřených lymfatických uzlin byla s nálezem metastázy), přítomna byla lymfangioinvasze. 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 mediastina, nově 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



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.

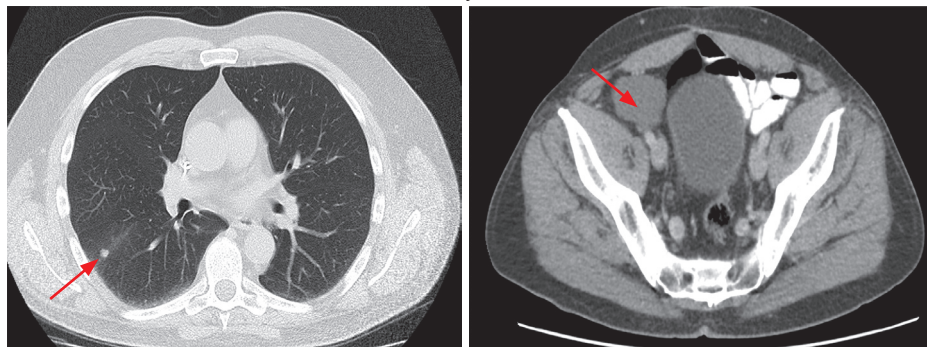
Molekulárně genetické vyšetření

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 nepřijatelné 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.