

Editorial

Kolorektální karcinom je celosvětově na třetím místě v incidenci a na druhém místě v mortalitě. Možnosti jeho léčby v pokročilých stádiích jsou stále relativně omezené, proto dále hledáme nové účinnější postupy. I v časných stádiích však může být léčba zatížena řadou závažných komplikací. V tomto čísle časopisu Klinická onkologie si můžete přečíst zajímavou kazuistiku o neoadjuvantní terapii karcinomu rekta checkpoint inhibitory. Jde o relativně nový přístup v léčbě nádorů vykazujících mikrosatelitní instabilitu (microsatellite instability-high – MSI-H). Pojďme si tedy stručně shrnout, jak souvisí MSI-H s léčbou checkpoint inhibitory.

Není tomu tak dávno, co checkpoint inhibitory zcela přepsaly prognózu pacientů s metastatickým melanomem. Jejich uplatnění u imunitně rezpozivních nádorů, jakými jsou melanom či karcinom ledviny, je v současnosti nenahraditelné. Tyto látky byly postupně testovány v léčbě dalších nádorů, někdy s většími, jindy s menšími nebo i žádnými úspěchy. Jako nádory reagující velmi dobře na podání checkpoint inhibitorů se ukázaly právě nádory vykazující mikrosatelitní instabilitu.

DNA buněk je kontinuálně exponována endogenním a exogenním zdrojům poškození, proto přesná a časná oprava poškození DNA je zcela klíčová k udržení její stability. Dráhy opravy DNA zahrnují excizi bází, excizi nukleotidů, mismatch repair (MMR), homologní rekombinaci, nehomologní end-joining a meziřetězcový crosslink. Mezi nimi právě dráha MMR hraje klíčovou roli v udržení replikační schopnosti DNA a genomové stability [1]. Za funkci dráhy MMR zodpovídají geny *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Právě jejich mutace vede ke vzniku MMR deficitního (dMMR) nádoru [2].

Dysfunkce systému MMR nebo jeho mutace (dMMR) způsobují postupnou akumulaci DNA mutací (četnost mutací se může zvýšit 100–1000×), které produkují dostatek nádorových neoantigenů, aby posílily imunogenicitu nádorů a spustily potentní imunitní odpověď T lymfocytů [3]. Ta je však zpravidla blokována vy-

sokou expresí PD-1 a jeho ligandu PD-L1. Právě to umožňuje pacientům s nádory MSI-H/dMMR odpovídat výborně na léčbu checkpoint inhibitory. Existuje rovněž korelace mezi MSI-H, mutační náloží (tumor mutational burden – TMB) a klinickou odpovědí na checkpoint inhibitory. Vysoká TMB vede k syntéze neoantigenů nádorovými buňkami a byla definována jako více než 20 mutací na megabázi.

Status dMMR můžeme detekovat pomocí imunohistochemie protilátkami proti MMR proteinům genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Rovněž tak můžeme detekovat pomocí PCR funkční selhání nádorových MMR proteinů, které se projeví v nestabilitě délky mikrosatelitních alel [2]. Mikrosatelity, také nazývané short tandem repeats nebo simple sequence repeats, se skládají z opakovaných sekvencí 1–6 nukleotidů a jsou lokalizovány blízko konců chromozomů. Metodou PCR se hodnotí pět mikrosatelitních markerů: *BAT-26*, *NR-21*, *BAT-25*, *MONO.27* a *NR-24*. Nestabilita jednoho místa je označována MSI-L (low instability) a nestabilita dvou a více míst jako MSI-H. MSI-H byla detekována u kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku, karcinomu prsu, karcinomu prostaty, cholangiokarcinomu, chronické myeloidní leukemie, karcinomu močového měchýře, karcinomu ovaria, endometriálního karcinomu, karcinomu pankreatu, karcinomu štítné žlázy a adrenokortikálního karcinomu [4]. Další metodou hodnocení je sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), na jejímž vývoji se pracuje. Ve sporadických případech je MSI-H způsobena inaktivací *MMR* genů skrze somatickou mutací nebo hypermetylací *MLH1* promotoru. V hereditárních případech (Lynchův syndrom) je MSI-H způsobena zárodečnou genetickou alterací *MMR* genů.

MSI-H je detekována přibližně u 15 % případů kolorektálních nádorů stadia II a přibližně u 5 % nádorů stadia IV [2]. Imunitní checkpoint inhibitory demonstrovaly efektivitu v klinických studiích s nivolumabem, ipilimumabem a pembrolizumabem u pacientů s kolorektálním karcinomem MSI-H/dMMR. Mezi nové nadějně mo-

lekuly patří lymphocyte activated gene 3 (LAG-3 nebo také CD223), který negativně reguluje funkci T lymfocytů a podporuje imunitní únik nádorů. Má tedy excelentní potenciál v imunoterapii nádorů, slibné výsledky se objevují u kombinace LAG-3 a PD-1 inhibitorů [3].

Fenotyp MSI-H/dMMR je důležitým prediktivním biomarkerem účinnosti anti-PD-1 a anti-CTLA-4 checkpoint inhibitorů u kolorektálního karcinomu. Neoadjuvantní imunoterapie vykazuje vysokou efektivitu u lokalizovaného MSI-H/dMMR kolorektálního karcinomu. V klinické studii NICHE fáze II byla podávána kombinace ipilimumabu a nivolumabu před chirurgickým zákrokem. Parciální odpovědi bylo dosaženo v 95 % a patologických kompletních odpovědí v 60 % případů. Studie PICC fáze II testovala toripalimab (anti-PD-1) s celecoxibem nebo bez něj. Patologickou kompletní odpověď dosáhlo 88 % resp. 65 % pacientů. Ve studii fáze II byl u pacientů s lokalizovaným kolorektálním karcinomem testován neoadjuvantní dostarlimab. Kompletní klinické odpovědi bylo dosaženo v 100 % případů [2].

Výše popsany souhrn a uvedená data ukazují, že specifickou terapii v onkologii můžeme uplatnit pouze tam, kde má své logické opodstatnění. Stanovení fenotypu MSI-H a identifikace nádorů vhodných pro terapii checkpoint inhibitory je výborným příkladem cesty k personalizované medicíně v onkologii.

Literatura

1. Eso Y, Shimizu T, Takeda H et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol* 2020, 55(1): 15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
2. André T, Cohen R, Salem ME. Immune checkpoint blockade therapy in patients with colorectal cancer harboring microsatellite instability/mismatch repair deficiency in 2022. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_349557.
3. Yan S. et al. Immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: limitation and challenges. *Front Immunol* 2024; 15: 1403533. doi: 10.3389/fimmu.2024.1403533.
4. Li K. et al. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 16. doi: 10.1186/s12935-019-1091-8.

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.