

Totální neoadjuvantní terapie s imunitními checkpoint inhibitory u lokálně pokročilého MSI/dMMR karcinomu rekta – kazuistika

Total neoadjuvant therapy involving checkpoint inhibitors in locally advanced MSI/dMMR rectal cancer – a case report

Křivonosková S.¹, Opluštilová A.¹, Levý M.², Komár M.³, Rosová B.⁴, Lohynská R.¹, Boublíková L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

² Chirurgická klinika 1. LF UK a FTN Praha

³ Radiodiagnostické oddělení, FTN Praha

⁴ Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN Praha

Souhrn

Východiska: Léčba lokálně pokročilého karcinomu rekta standardně zahrnuje neoadjuvantní chemoradioterapii, po které nastupuje operace s případnou adjuvantní chemoterapií. Kromě neoadjuvantní chemoradioterapie se stále více uplatňuje tzv. totální neoadjuvantní terapie (TNT) spočívající v aplikaci radioterapie a následně kombinované chemoterapie, a to v různých sekvencích a kombinacích. Jejím hlavním přínosem je významné snížení rizika rozvoje vzdálených metastáz a současně zlepšení lokální kontroly, které může v indikovaných případech umožnit non-operativní management. Pacienti s nádory s mikrosatelitní instabilitou a deficientním systémem mismatch repair (MSI/dMMR) se začínají při zvažování TNT vyčleňovat jako samostatná skupina profitující z jiného léčebného přístupu. **Případ:** Náš případ popisuje diagnostiku a léčbu pacientky s lokálně pokročilým karcinomem rekta, která byla pro klinické charakteristiky onemocnění indikovaná k prediktivnímu molekulárně genetickému vyšetření, jež potvrdilo mikrosatelitní instabilitu nádoru. Na základě tohoto nálezu byla u pacientky po iniciální krátké radioterapii místo chemoterapie indikována neoadjuvantní imunoterapie. Následná operace potvrdila kompletní patologickou odpověď. Pacientka absolvovala tuto léčbu s dobrou tolerancí, je nyní v trvajícím kompletní remisi a dále pečlivě dispenzarizována dle doporučených postupů. **Závěr:** Molekulárně genetické testování má u karcinomu rekta zásadní význam a mělo by být vstupně provedeno u všech pokročilejších nádorů, u kterých se kromě operace zvažuje jakákoli jiná možná onkologická léčba. Nález MSI/dMMR vyžaduje specifický léčebný přístup, který přináší pacientům s těmito nádory maximální benefit.

Klíčová slova

karcinom rekta – totální neoadjuvantní terapie – imunoterapie – checkpoint inhibitory – mikrosatelitová nestabilita (MSI) – deficienze systému mismatch repair (dMMR)

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Soňa Křivonosková

Onkologická klinika

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: s.krivonoskova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 5. 4. 2024

Přijato/Accepted: 10. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024370

Summary

Background: Typically, the management of locally advanced rectal cancer consists of neoadjuvant chemoradiotherapy, followed by surgery and adjuvant chemotherapy. In addition to neoadjuvant chemoradiotherapy, total neoadjuvant therapy (TNT) involving radiotherapy and combined chemotherapy has been increasingly used and shown to reduce the risk of distant metastasis and improve local control. Patients with microsatellite instability and deficient mismatch repair (MSI/dMMR) tumors represent a specific group that benefits from different approaches if TNT is considered. **Case:** Our case report describes the diagnosis and treatment of a patient with locally advanced rectal cancer indicated for clinical characteristics to predictive molecular testing. Microsatellite instability was confirmed. Based on this finding, after short-course radiotherapy, she was offered neoadjuvant immunotherapy with checkpoint inhibitors. She subsequently underwent surgery with a confirmed pathologic complete response. The treatment was well-tolerated and she stays in complete remission, with a follow-up according to the standard recommendations. **Conclusion:** This case highlights the importance of molecular testing in rectal cancer, which should be performed in all advanced cases requiring more intensive oncologic therapy than surgery alone. MSI/dMMR status indicates the need for a specific approach that may significantly improve the outcomes of these patients.

Key words

rectal cancer – total neoadjuvant therapy – immunotherapy – checkpoint inhibitors – microsatellite instability (MSI) – deficient mismatch repair (dMMR)

Úvod

Neoadjuvantní terapie je doporučeným léčebným postupem u lokálně pokročilého karcinomu rekta klinického stadia II–III. Standardně zahrnuje radioterapii (45 Gy na oblast pánevních lymfatických uzlin a mezorektum, 50 Gy na tumor a postižené uzliny) potencovanou kapecitabinem (825 mg/m² p.o. 2× denně po celou dobu radioterapie) s následnou radikální chirurgickou resekci a adjuvantní chemoterapií (kapecitabin, případně CAPOX/mFOLFOX6) [1,2]. Novým perspektivním přístupem je totální neoadjuvantní terapie (TNT), která spočívá v aplikaci radioterapie a kombinované chemoterapie ještě před operací. TNT u lokálně pokročilých karcinomů rekta významně snižuje riziko vzniku vzdálených metastáz, zlepšuje lokální kontrolu vč. vysokých podílů kompletních odpovědí a může i prodloužit celkové přežití, jak ukázaly nejznámější studie RAPIDO a PRODIGE [3,4].

Asi 5–10 % adenokarcinomů rekta je mikrosatelitově nestabilních (microsatellite instability – MSI), s deficitním systémem oprav DNA (deficient mismatch repair – dMMR) [5]. U těchto nádorů byla v minulosti prokázána nízká odpověď na chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu [6], ale vzhledem k jejich genetické nestabilitě naopak dobře odpovídají na imunoterapii. U metastatického kolorektálního karcinomu MSI/dMMR je v současné době indikována imunoterapie v 1. linii (pembrolizumab) nebo v 2. linii po předchozí kombinované chemoterapii (ipilimumab + nivolumab) [7,8].

Nově jsou již k dispozici i výsledky prvních studií využívajících imunoterapii v neoadjuvantním podání u lokálně pokročilého karcinomu kolorekta, jako je studie NICHE 2 s nivolumabem a ipilimumabem či studie s dostarlimabem, v obou případech s velmi vysokým počtem odpovědí a dobrou tolerancí léčby [9,10].

Popis případu

Mladá 41letá pacientka přichází na jaře 2022 do zdravotnického zařízení pro několik týdnů trvající nález hlenu a krve ve stolici. Doposud se s ničím neléčila, má performance status WHO-PS 0, je bez onkologicky významné rodinné anamnézy, má 3leté dítě. Absolvovala vyšetření s nálezem hemoroidů, které byly залéčeny.

Potíže se však vrátily, proto měla v únoru 2023 provedenou koloskopii s nálezem cirkulárního infiltrátu s ulcerací maligního charakteru v rektu v 10–15 cm. Histologicky byl v rektu potvrzen tubulární adenokarcinom. Dále byla doplněna zobrazovací vyšetření – CT zobrazilo cirkulární stenozující tumor rekta, 1–3 uzliny perirektálně velikosti 5–6 mm a nespecifické ložisko v játrech. Dle MR byl upřesněn rozsah onemocnění jako tumor rekta v 7–13 cm, s uzlinovým postižením, bez zasažení mezorektální fascie a bez extramurální venózní invaze, tedy T3c N2a MX MRF– EMVI– (obr. 1).

Pacientka byla s těmito nálezy konzultována v březnu 2023 na našem pracovišti. Pro nejasné ložisko na játrech bylo

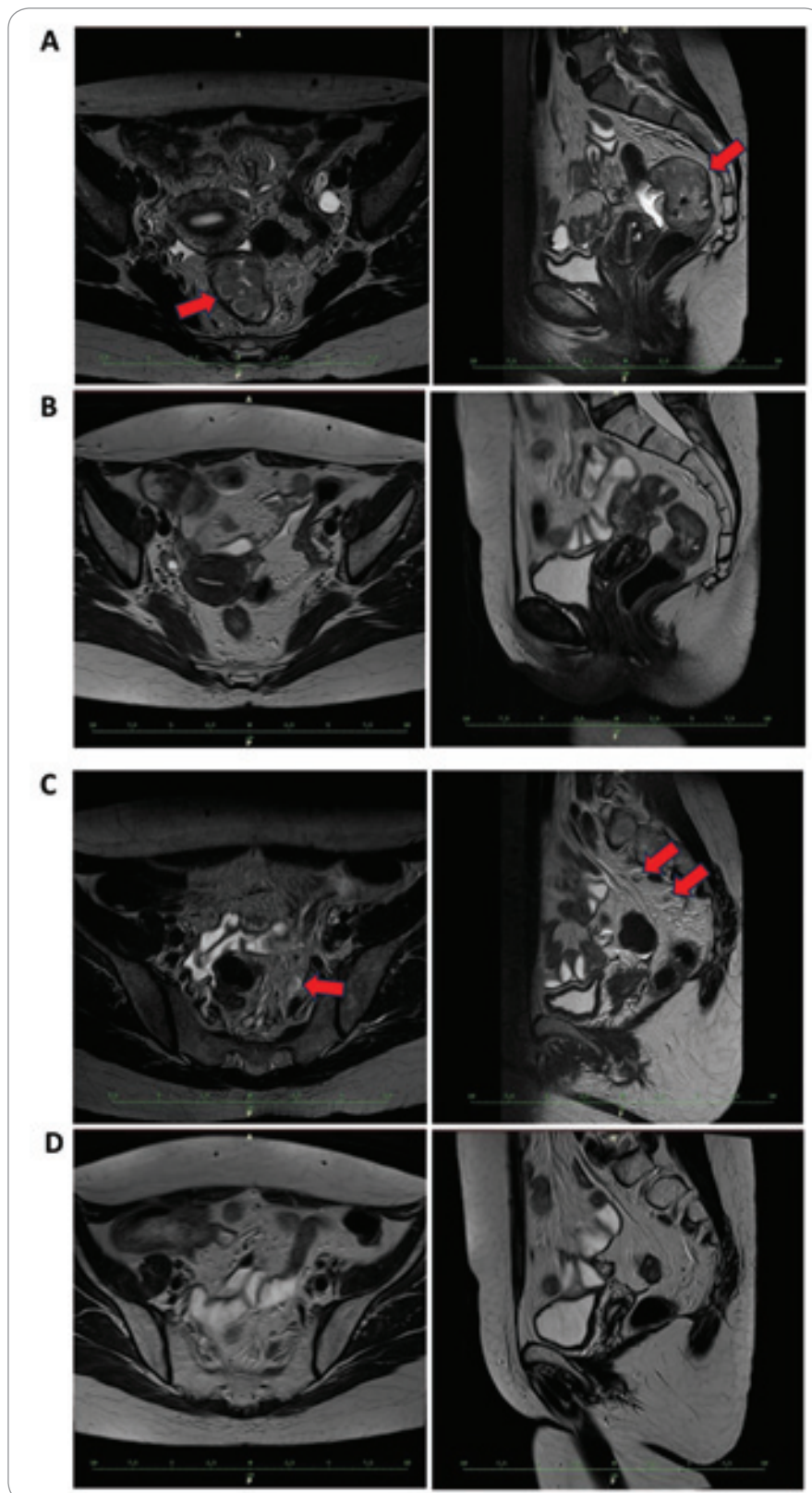
ještě doplněno PET/CT, které potvrdilo jeho benigní charakter (obr. 2). Dále bylo vyžádáno dovyšetření molekulárních markerů ve vzorku nádoru – mutací RAS, BRAF a MSI, a pacientka byla poslána na genetické vyšetření. Pacientka byla diskutována na multidisciplinárním týmu. Vzhledem k lokální pokročilosti nálezu a dlouhé anamnéze byla pacientce doporučena totální neoadjuvantní terapie ve smyslu iniciální krátké radioterapie (short course radiotherapy – SCRT) tumoru a uzlin malé pánve 25 Gy v pěti frakcích a následně systémová neoadjuvantní léčba na 3–4 měsíce (zvažována kombinace mFOLFOXIRI nebo mFOLFOX6, celkem 6–8 cyklů). S pacientkou byla podrobně probrána otázka fertility. Vzhledem k tomu, že další děti už neplánovala a léčbu nechtěla nijak odkládat, nezvažovali jsme žádné další fertilitu šetřící postupy. Před zahájením léčby byl pacientce zaveden žilní port.

Pacientka absolvovala neoadjuvantní radioterapii dle plánu, bez komplikací. Po skončení radioterapie jsme obdrželi výsledek prediktivního molekulárního vyšetření, které prokázalo mismatch repair deficitní stav s nepřítomností genu PMS2 (postmeiotic segregation increased 2, MMR endonukleáza). Vzhledem k tomuto nálezu jsme po dohodě s pacientkou změnili další strategii léčby. V důsledku prokázané horší odpovědi těchto tumorů na chemoterapii a naopak excelentní odpovědi na imunoterapii referované v posledních studiích jsme pacientce navrhli neoadjuvantní

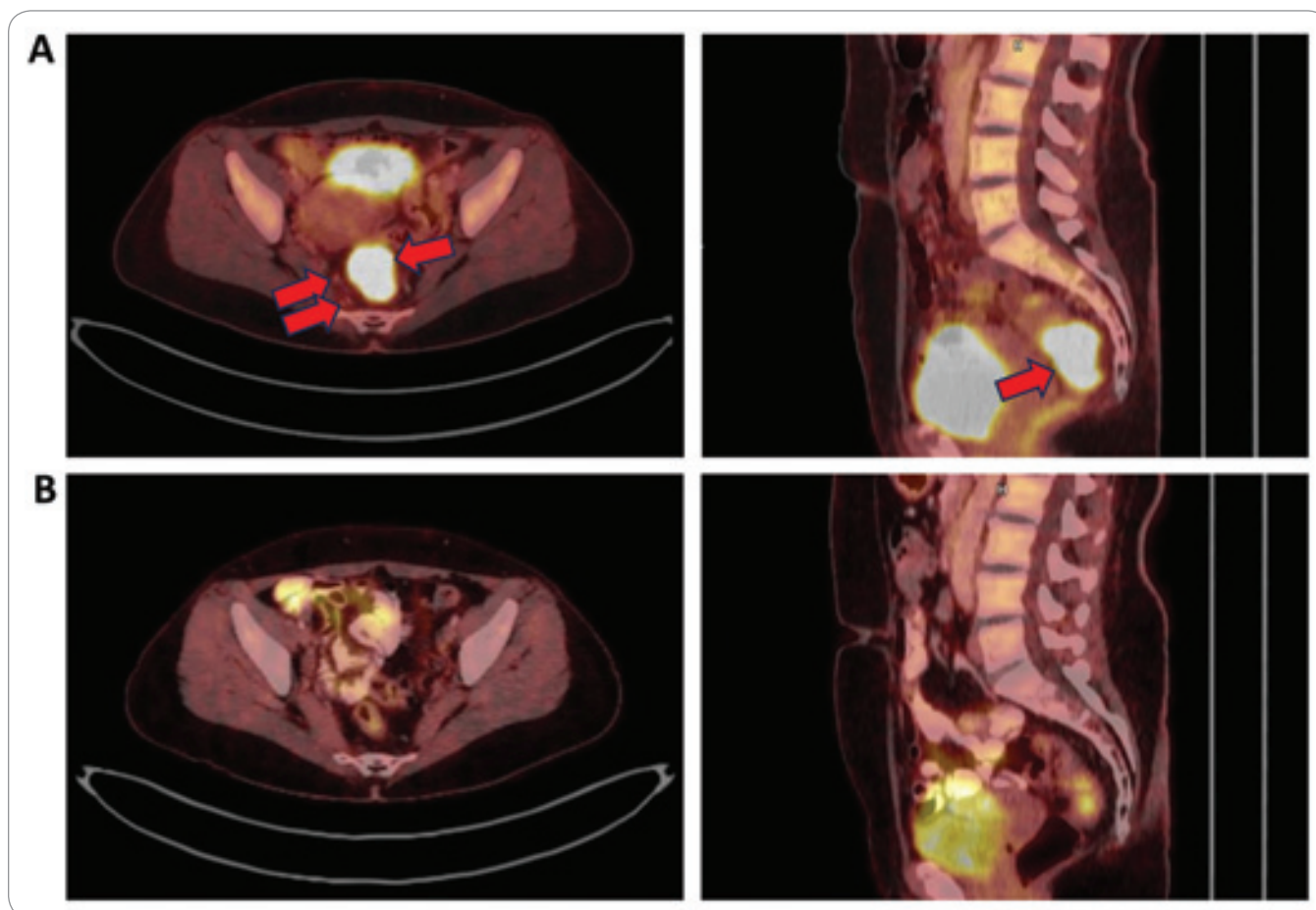
imunoterapii checkpoint inhibitory. Vzhledem k absenci úhrady imunoterapie z veřejného zdravotního pojištění pro nemetastatické onemocnění byla podána žádost na paragraf 16 o ipilimumab s nivolumabem, které jsou v ČR dostupné a mají úhradu ze zdravotního pojištění pro metastazující kolorektální karcinom s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou. Žádost byla revizním lékařem zdravotní pojišťovny schválena.

Pacientka v dubnu 2023, v odstupu 2 týdnů od ukončení radioterapie, absolvovala neoadjuvantní imunoterapii dle studie NICHE 2 ve složení ipilimumab 1 mg/kg D1 a nivolumab 3 mg/kg D1 a 15. Tuto léčbu též zvládla bez komplikací, při kontrole po léčbě se cítila dobře, krvácení z rektu zcela ustalo. Restaging byl naplánován cca 6–7 týdnů po skončení léčby, v červnu 2023, kdy provedena vyšetření – PET/CT, MR pánve a sigmoideoskopie – byla bez patrných známek nádorového onemocnění a stav byl vyhodnocen jako klinická kompletní remise (cCR) (obr. 1 a 2). Pacientka byla znovu projednána na multidisciplinárním týmu s výsledky restagingu. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nádor středního a horního rektu u pacientky bez problémů únosné operace, nebyl shledán žádný významný důvod pro pokus o non-operativní management (NOM) a pacientka byla indikována k operaci. Byla provedena přední resekce rektu s totální mezorektální ex-cizí, sigmoideorektální end-to-end anastomóza, apendektomie a peroperační ultrazvuková kontrola nálezu na játrech, s klidným pooperačním průběhem. Dle histopatologického vyšetření se v resekátu rektu nacházely pouze reparativně produktivní zánětlivé změny, bez reziduálního nádoru či metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, skóre regrese tumoru odpovídá Dworak 4, konečné hodnocení ypT0 ypN0 (0/13).

Pacientka se z operace dobře zotavila. Projevily se u ní mírné příznaky LARS (low anterior rectal syndrome) ve smyslu častějšího nucení na stolicí a častějšího vyprazdňování stolice po ránu, které se postupně lepší. Jako pozdní očekávaný následek léčby se u ní rozvinula předčasná menopauza, jejíž příznaky zvládá nemedikamentózními opatřeními. Vy-



Obr. 1. MR pánve před zahájením terapie v 3/2023 a po dokončení neoadjuvantní terapie v 6/2023. A) rozsah primárního nádoru v době diagnózy; B) kompletní regrese primárního nádoru po neoadjuvantní terapii; C) pokročilá lymfadenopatie v době diagnózy; D) kompletní regrese nádorové lymfadenopatie po neoadjuvanci. Zdroj: archiv Radiodiagnostického oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha.



Obr. 2. PET/CT pánve před zahájením terapie v 3/2023 a po dokončení neoadjuvantní terapie v 6/2023. A) primární nádor a perirektální lymfadenopatie v době diagnózy; B) kompletní regrese primárního nádoru i lymfadenopatie po neoadjuvanci. Zdroj: archiv PET Centra Nemocnice Na Homolce a PET/CT oddělení Protonového centra, Praha.

sledky genetického vyšetření nepotvrdily Lynchův syndrom, objevily však u pacientky heterozygotní patogenní mutaci genu BLM (Bloom syndrome recQ like helicase), zodpovědného za vznik tzv. Bloomova syndromu. Její genotyp jí dle dostupných poznatků přináší mírně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsou a některých dalších maligních tumorů, rovněž je tento syndrom spojen se zvýšenou radiosenzitivitou [11]. Pacientka je v tomto ohledu dále pečlivě dispenzarizována, jak po stránce duplicitních malignit, tak pozdních změn po ozařování.

Diskuze

Pacienti s kolorektálním karcinomem s MSI/dMMR rysy tvoří specifickou skupinu lišící se od ostatních molekulárně-biologickými i klinickými charakteristikami a také odpovědí na léčbu. Jedná se o nádory typu CMS1 (konsenzuální

molekulární subtyp 1), s hypermutacemi a silnou imunitní aktivací. Tyto nádory se vyskytují častěji u mladších pacientů, v pravé části colon, a mohou být asociovány s Lynchovým syndromem. Jsou méně citlivé na chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu, ale vysoce citlivé na imunoterapii checkpoint inhibitory. Tato léčba je nyní standardní terapií 1. a 2. linie u metastatického onemocnění, ale přibývá studií, které potvrzují její přínos v neoadjuvantní indikaci, kde dosahuje vysokého podílu kompletních remisí – 67% kompletní patologické odpovědi při terapii nivolumab + ipilimumab ve studii NICHE 2 [9], 100% klinické kompletní odpovědi v menší studii s dostarlimabem [10]. V poslední zmínované studii Cercekové et al. [10] byla přítom imunoterapie jedinou aplikovanou léčebnou modalitou u lokálně pokročilého karcinomu rektu s MSI/dMMR,

kompletní odpovědi bylo dosaženo bez použití radioterapie a pacienti zůstali v remisi bez nutnosti chirurgického výkonu, tj. při NOM. Nebyly zaznamenány žádné nové vedlejší nežádoucí účinky než dosud známé ve spojení s léčbou imunitními checkpoint inhibitory.

Tyto výsledky jsou velmi slibné, i když počty zařazených pacientů do studií jsou zatím nízké (desítky). Výsledky dalších studií jsou proto velmi netrpělivě očekávány [12,13]. I přesto je již v současné době nutné přehodnotit léčebné postupy u lokálně pokročilých karcinomů rektu a zařadit vyšetření stavu MSI/dMMR mezi základní vstupní vyšetření. U nádorů s prokázanou MSI/dMMR není totální neoadjuvantní léčba s kombinovanou chemoterapií indikována pro její nižší účinnost a relativně vysokou toxicitu. Neoadjuvantní imunoterapie se zdá při současném stavu poznání jako optimální postup,

v době přípravy tohoto manuskriptu k publikaci však zatím neměla úhradu ze zdravotního pojištění a je jí příp. nutné žádat na paragraf 16. Zda do neoadjuvance zahrnout k imunoterapii i radioterapii rekta a pánevních uzlin, není v současné době jasné. Studie Cercekové et al. dosahovala 100% odpovědi i bez radioterapie, ale bude patrně třeba ověření v dalších větších studiích, než bude možné neoadjuvantní radioterapii u MSI/dMMR tumorů z léčebných postupů vyloučit. Na našem pracovišti jsme v léčbě MSI/dMMR karcinomu rekta upřednostnili ipilimumab s nivolumabem, neboť je to zavedená léčebná kombinace, která má v ČR úhradu v řadě indikací, zatímco dostarlimab v ČR dosud hrazený není a získání jeho úhrady ze zdravotního pojištění by bylo administrativně a časově podstatně náročnější. Jinak u těchto pacientů stále zůstává jako alternativa klasická neoadjuvantní chemoradioterapie.

Neoadjuvantní imunoterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta může také významně přispět k úspěšnému NOM, jenž má zásadní význam pro kvalitu života pacientů s karcinomy dolního rekta, kteří by jinak skončili s trvalou stomií. I zde bude třeba k uvedení do běžné praxe vyčkat na výsledky dalších studií, ale už nyní je možné tento postup zvažovat u dobře poučených a spolupracujících pacientů, kteří amputaci rekta odmítají.

Všechna tato data podtrhují význam včasného vyšetření stavu MSI u pokročilých karcinomů rekta. U těchto pacientů by měla být vyvinuta maximální snaha o zahrnutí neoadjuvantní imunoterapie do léčebného plánu. Jinak zbývá aplikace imunoterapie až v paliativní indikaci, s mnohem menším benefitem pro pacienta a celkově nižší nákladovou efektivitou daného postupu [14].

Závěr

U všech pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta je třeba před indikací

k totální neoadjuvantní terapii znát stav MSI/dMMR. U pacientů s nádory s prokázanou MSI/dMMR by měla být na prvním místě vždy zvažována neoadjuvantní imunoterapie checkpoint inhibitory, ať už samostatně, nebo v sekvenční kombinaci s neoadjuvantní radioterapií. Kombinovaná chemoterapie by u nich neměla být v rámci neoadjuvance aplikována pro její nižší efekt a významné toxicity. I přes relativně nízký výskyt MSI/dMMR u karcinomů rekta má jejich včasná identifikace zásadní význam pro management těchto pacientů a jejich prognózu, jak potvrzuje i případ naší pacientky.

Kazuistika je publikována se souhlasem diskutované pacientky.

Poděkování

Děkujeme všem spolupracujícím pracovištím za pomoc při péči o pacientku a tvorbě manuskriptu a Diagnostickému oddělení Protonového centra Praha za zapůjčení obrazové dokumentace. Speciální poděkování patří doc. Otakaru Bělohávkovi, primáři Oddělení nukleární medicíny a PET Centra Nemocnice Na Homolce, Praha, za konzultace PET/CT nálezů.

Grantová podpora

Projekt Národního ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU. MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice (TN 0064190). MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049).

Literatura

- Liu S, Jiang T, Xiao L et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021; 26(9): e1555–e1566. doi: 10.1002/onco.13824
- Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv22–iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. (Published correction appears in *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv263).
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): e42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30781-6.
- Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, ran-

domised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 702–715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.

- Eikenboom EL, van der Werf-t Lam AS, Rodriguez-Gironde M et al. Universal immunohistochemistry for Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis of 58,580 colorectal carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 20(3): e496–e507. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.021.
- Cohen R, Taieb J, Fiskum J et al. Microsatellite instability in patients with stage III colon cancer receiving fluoropyrimidine with or without oxaliplatin: an ACCENT pooled analysis of 12 adjuvant trials. *J Clin Oncol* 2021; 39(6): 642–651. doi: 10.1200/JCO.20.01600.
- Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3664–3672. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9591.
- André T, de Gramont A, Vernerey D et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): 4176–4187. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238.
- Chun P, Wainberg ZA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: the role of molecular markers in choosing therapy. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3(5): 191–196.
- Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20). Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav 2023.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: rectal cancer. Version 6.2023. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>.
- Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J et al. LBA7 neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl 7): S808–S869. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.016.
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(25): 2363–2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.
- Lohynská R, Pechačová Z, Mazaná E et al. Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. *Klin Onkol* 2022; 35(2): 119–127. doi: 10.48095/ccko.2022119.
- Verschoor Y. Neoadjuvant nivolumab/relatlimab demonstrates 100% pathological response in MMRd colon cancer. [online]. Available from: <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/oncology/esmo-2023/neoadjuvant-nivolumab-relatlimab-demonstrates-100-pathological-response-in-mmr-d-colon-cancer/>.
- Veen T, Kanani A, Lea D et al. Clinical trials of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for early-stage operable colon and rectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(10): 3135–3147. doi: 10.1007/s00262-023-03480-w.
- Sokop T, Obermannová R. Efekt imunoterapie u mladého pacienta s mismatch repair deficientním karcinomem rekta – kazuistika. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 241–245. doi: 10.48095/ccko2023241.