

Иммунотерапия в лечении колоректального рака

Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Sep-Oct;62(5):309-35

Активное развитие иммунотерапии началось с 1986 г. с внедрения в практику различных препаратов: вакцины, цитокины, противоопухолевые моноклональные антитела и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

CTLA-4 – «тормоз» иммунной системы.

J.P. Allison

Блокирование PD-1/PD-L1 сохраняет «жизнь» лимфоцитов.

Хондзё Тасуку, Исидэ Ясумаса

Иммуноопосредованные побочные эффекты: преклинические исследования

- CTLA-4 нокаутные мыши → гиперпролиферация лимфоцитов → диффузная лимфаденопатия → смерть через 3-4 нед. из-за миокардита и панкреатита (Tivol).
- PD-1 нокаутные мыши → пролиферация лимфоидных и миелоидных клеток → спленомегалия → не погибали (Nishimura).

Michot JM, Bigenwald C et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb; 54:139-148

Данные регуляторные механизмы (CTLA-4 и PD-1) встречаются не только при опухолевом процессе, но и при различных аутоиммунных заболеваниях (СД, болезнь Крона, миастения и др.).

На протяжении 8 лет (с 2013 г. до 2021 г.) ↑ число клинических рекомендаций применения иммунотерапии.

На сегодняшний день существует около 17 локализаций, при которых можно использовать данный вид лечения.

Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Москва, 2020

Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Москва, 2020

- Колоректальный рак по заболеваемости и смертности в России занимает 2 место.
- В 2019 г. впервые выявлены 77062 случаев КРР, умерли 39991 человек.

Le DT et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 Jul 28;357(6349):409-413

~ 15% КРР на ранних стадиях и 4% метастатического КРР характеризуются dMMR/MSI-H.

McConechy MK, Talhouk A et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol. 2015 May;137(2):306-10

Bartley AN, Luthra R et al. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Feb;5(2):320-7

Диагностика: MSI-high = deficient MMR (dMMR)

ПЦР

- изменения повторов нуклеотидов на уровне микросателлитов в пределах генома опухоли
- 5 маркеров: BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250 (MSI-high ≥ 2 маркеров, MSI-low – 1 маркер, MSS – 0 маркеров)

ИГХ

- наличие или отсутствие экспрессии белков-репараторов системы MMR
- оцениваются 4 основных белка – MSH2, MLH1, PMS2, MSH6
- окраска на белки системы MMR (отсутствие экспрессии хотя бы 1 белка = дефицит репарации ДНК)

- Конкордантность обеих методик > 95%.
- Часть нарушений обнаруживаются только ИГХ, часть – только ПЦР.

Le DT et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20

На фоне применения иммунологических препаратов наблюдается практически полное торможение опухолевого роста в случае наличия опухоли с микросателлитной нестабильностью.

Рекомендации AOP, 2020 г.

Иммунотерапия при КРР при MSI-H:

- пембролизумаб;
- ниволумаб;
- ниволумаб + ипилимумаб.

Исследование CheckMate-142

В данном КИ пациенты с КРР (dMMR/MSI-H по данным локальной лаборатории, ≥ 1 линии предшествующей терапии) были разделены на когорты для получения иммунотерапии ниволумабом.

Когорта монотерапии: ниволумаб 3 мг/кг 1 р/2 нед. (n=74, 54% получили 3+ линии ХТ)

1. Выживаемость без прогрессирования (ВБП): выход показателей на плато.

Медиана ВБП 6,6 мес.

Частота ВБП через 12 мес. 44%

Частота ВБП через 18 мес. 44%

2. Общая выживаемость (ОВ)

Медиана ОВ Не достигнута

Частота ОВ через 12 мес. 72%

Частота ОВ через 18 мес. 67%

3. Частота объективного ответа (ЧОО) – 34%. Лучший ответ на ниволумаб коррелировал с ОВ (21 мес. наблюдения).

4. ↓ таргетных очагов не зависело от экспрессии PD-L1, мутаций BRAF и с-ма Линча.

5. Нежелательные явления (НЯ):

- НЯ, связанные с лечением, были управляемыми (частота НЯ 3-4 ст. тяжести – 20%).
- У >10% пациентов возникли такие НЯ, как утомляемость, диарея, зуд, сыпь, ↑ липазы.
- В течение 21 мес. последующего наблюдения новых сигналов по безопасности не было зарегистрировано.

6. Клинически значимое улучшение (≥ 10 -кратное изменение) было отмечено в отношении общего соматического статуса, функционирования и симптомов болезни к 13 нед. терапии.

Клинический случай

Женщина, 64 г.

Диагноз: Рак слепой кишки pT3N2M0 G2.

Март 2018 г.

Хирургическое лечение – правосторонняя гемиколэктомия.

Проведен 1 цикл по схеме XELOX → самостоятельная отмена в связи с непереносимостью (диарея, слабость, ладонно-подошвенный с-м).

Наблюдение.

Сентябрь 2018 г.

Прогрессирование – канцероматоз брюшины, мтс в переднюю брюшную стенку, л/у таза.

Начата 1-я линия терапии по схеме FOLFOX через 1 мес. – 2 цикла.

Мак эффект – прогрессирование процесса.

Молекулярно-генетический анализ: KRAS, NRAS не обнаружено, BRAF – обнаружена, выявлена MSI.

Декабрь 2018 г.

Начата 2-я линия терапии: ниволумаб 3 мг/кг – 240 мг в/в капельно каждые 2 нед.

Мак эффект – полный метаболический регресс.

В настоящее время больная находится под наблюдением (после 36 введений).

Когорта комбинации: ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 нед. × 4 раза (n=119)

1. ВБП и ОВ (период наблюдения 25 мес.)

	ВБП	ОВ
Медиана	Не достигнута	Не достигнута
12-мес. показатель	71%	85%
24-мес. показатель	60 %	74%

2. При длительном наблюдении отмечается ↑ глубины и длительности ответа:

- ЧОО – 58% (полный ответ у 6% пациентов), контроль заболевания продолжительностью ≥ 12

нед. – 81%.

- Ответ на лечение и контроль над заболеванием не зависел от экспрессии PD-L1, наличия мутаций BRAF, KRAS и с-ма Линча.

3. У 78% пациентов наблюдалось ↓ опухолевой нагрузки по сравнению с исходной.

4. 94% пациентов, ответивших на лечение, имеют продолжающийся ответ.

5. Комбинированная терапия ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с монотерапией ниволумабом имеет преимущества в отношении ВБП и ОВ. При периоде наблюдения 25 мес. 60% больных на комбинированной терапии переживают рубеж.

6. Частота НЯ 3-4 ст. тяжести составила 32%, при этом комбинированная терапия ниволумаб + ипилимумаб улучшала качество жизни пациентов.

Клинический случай

Женщина, 37 лет.

Ноябрь 2018 г.

Появились периодические боли в животе.

Декабрь 2018 г.

Появилась кровь при дефекации → госпитализация в городской стационар.

МРТ брюшной полости и малого таза: опухоль восходящего отдела толстой кишки.

Январь 2019 г.

Правосторонняя гемиколэктомия с расширенной лимфаденэктомией, холецистэктомия.

Удаление правого яичника. Резекция печени.

Гистология: низкодифференцированная аденокарцинома толстой кишки с инвазией в параколическую клетчатку, тонкую кишку с мтс в печени, а также в 1 из 13 л/у.

ИГХ: (SATB, CDX2 – позитивные; CK7, WT1, PAX8, ER, хромогранин – негативные) – иммунофенотип соответствует колоректальной аденокарциноме, pT4bN1aM1b (печень).

Февраль 2019 г.

При обследовании выявлены оставшиеся очаги в печени.

Апрель 2019 г.

Молекулярно-генетическое исследование: обнаружена микросателлитная нестабильность в опухоли.

KRAS, NRAS, BRAF – дикий тип.

ПЭТ/КТ: билобарные изменения в печени.

Начата иммунотерапия в 1-й линии: ниволумаб 3 мг/кг 1р/2 нед в/в капельно (17 введений)

Январь 2020 г.

Через 9 мес. лечения тах эффект – частичный метаболический регресс.

Февраль 2020 г.

Прогрессирование: ↑ метаболической активности очагов в печени.

Апрель- июнь 2020 г.

2-я линия терапии: ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг в/в №4.

Мак эффект – частичный метаболический регресс (одиночный очаг в S4 печени 1,2 × 0,7 см SUV 2,2).

Иммуноопосредованных НЯ не отмечено.

Июль 2020 г.

Выполнена ПДКТ-артериогепатикография.

Выявлен 1 очаг в проекции 7 сегмента правой доли печени 13×12×11 мм с гипervasкулярным ободком и гипо- и аваскулярным центральным компонентом.

Август 2020 г.

Выполнена полная циторедуктивная операция – чрескожная радиочастотная термоабляция образования печени под КТ-навигацией.

Ноябрь 2020 г.

ПЭТ/КТ: полный метаболический эффект (19 мес. от начала системного лечения).

Выводы

Монотерапия ниволумабом

1. При более длительном наблюдении в рамках исследования CheckMate-142 ниволумаб продолжает демонстрировать высокую частоту ответов (ЧОО – 34%), из них полных ответов – 9 %.
2. Динамика ВБП и ОВ характеризуется постепенным ↓ показателей:
 - 12-мес. ОВ – 72%, 18 мес. ОВ – 67%;
 - 12 мес. ВБП – 44%, 18 мес. ВБП – 44%.
 - Медиана длительности ответа не была достигнута.
3. Неизменной остается доля пациентов, продолжающих получать преимущества от проводимого лечения (контроль над заболеванием).
4. Частота НЯ 3-4 ст. не ↑ по мере ↑ срока наблюдения.

Комбинация ниволумаб + ипилимумаб

1. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб демонстрирует свое превосходство над монотерапией ниволумабом в ЧОО (58%), из них полных ответов – 6%.
 - 1-летняя ОВ составила 85%, 2-летняя ОВ – 74%;
 - 1-летняя ВБП – 71%, 2-летняя ВБП – 60%;
 - Медиана длительности наблюдения не была достигнута.
3. Контроль над заболеванием был достигнут у 81% пациентов:
 - ↑ доля пациентов, заболевание у которых удается контролировать в течение не <12 мес.
4. Частота НЯ 3-4 ст. ↑, однако некардинально, что объясняется низкой дозой ипилимумаба в данном исследовании.