

Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросателлитной нестабильностью (клинический случай)

М. А. Лядова¹, Т. А. Нерсесова¹, М. Ю. Федянин^{2,3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва,

²ГБУЗ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время комбинированное использование нескольких ингибиторов контрольных точек для лечения колоректального рака (КРР) демонстрирует хорошие результаты, однако исследований проведено недостаточно, особенно у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI).

Цель. Описание эффективности комбинированной иммунотерапии у пациентки с КРР и MSI-H.

Результаты. Приведен клинический случай молодой пациентки с раком поперечно-ободочной кишки cT4N2M1 IV стадии. Пациентка прошла курс химиотаргетной терапии. После прогрессирования проводился курс иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом (четыре курса) и в дальнейшем 21 курс ниволумаба, на фоне которых отмечена положительная динамика. Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений отмечались периферическая полинейропатия II степени, иммуноопосредованный гипотиреоз, а также иммуноопосредованный артрит.

Выводы. Требуется проведение дальнейших исследований подгруппы пациентов с метастатическим КРР с MSI-H с целью разработки максимально эффективных подходов с использованием иммунотерапевтических препаратов и дополнительных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, ингибиторы иммунных контрольных точек, микросателлитная нестабильность, ниволумаб, ипилимумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined immunotherapy of colorectal cancer in young patient with microsatellite instability (clinical case)

М. А. Lyadova, T. A. Nersesova, M. Yu. Fedyanin

¹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

At present administration of a combination of several immune checkpoint inhibitors (ICT) for the treatment of colorectal cancer (CRC) demonstrates promising results, but clinical trials of that approach are lacking, especially in patients with high microsatellite instability (MSI-H).

Aim. To describe the efficacy of combination of ICT therapy in a female patient with CRC and MSI-H.

Results. A clinical case of a young female patient with transverse colon cancer with T4N2M1 IV stage is presented. Patient underwent a course of chemotherapy. After disease progression a course of ICT therapy with nivolumab and ipilimumab (four courses) with subsequent 21 course of nivolumab were performed, with positive clinical dynamics. Immune-mediated adverse events included peripheral polyneuropathy (2nd grade), immune-mediated hypothyreosis and immune-mediated arthritis.

Conclusions. Further studies are needed in a subgroup of patients with metastatic CRC with MSI-H to develop treatment approaches utilizing ICT and additional treatment modalities with maximal efficacy.

KEY WORDS: colorectal cancer, immune checkpoint inhibitors, microsatellite instability, nivolumab, ipilimumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – пятая по распространенности причина смертности от рака в мире [1]. К 2030 году ожидается рост заболеваемости КРР на 60% [2]. При этом 5-летняя выживаемость при метастатическом КРР составляет всего 14% [3]. У пациентов с КРР с высокой частотой микросателлитной нестабильности и (или) дефицитом коррекционной репарации (MSI-H/dMMR) отмечается меньшая эффективность химиотерапии по сравнению с пациентами с КРР с микросателлитной стабильностью / нормальным уровнем репарации неспаренных оснований [4, 5]. С другой стороны, MSI-H/dMMR представляет собой единственный к настоящему времени зарегистрированный предиктор ответа на лечение ингибиторами

иммунных ключевых точек (ИИКТ), содержащих антитела к рецептору программируемой смерти клеток-1 (PD)-1 при мКРР [6, 7].

Преклинические данные демонстрируют, что ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ), содержащие антитела к PD-1 и цитотоксическому Т-лимфоцит-ассоциированному белку 4 (CTLA-4), ниволумаб и ипилимумаб соответственно действуют синергически и усиливают противоопухолевый иммунный ответ за счет разных, но действующих комплементарно, механизмов [8]. Комбинированная блокада ниволумабом и ипилимумабом обеспечивает более выраженное усиление функции Т-лимфоцитов, чем при применении каждого из препара-

тов по-отдельности, а также улучшение противоопухолевого ответа у пациентов с метастазами меланомы [9], она одобрена для применения у пациентов с KPP с MSI-H или dMMR, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом. В настоящее время проводятся исследования применения ИИКТ анти-PD-1 и анти-CTLA-4 при широком спектре опухолей [10].

В связи с уникальным механизмом действия, применение ИИКТ связано с возникновением нежелательных явлений (НЯ), отличных от НЯ, наблюдающихся при химиотерапии. Эти иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ) часто поражают кожу, желудочно-кишечный тракт, легкие, почки, печень и эндокринную систему. Раннее выявление и правильное лечение НЯ, включая системное введение кортикостероидов при наличии показаний, может улучшить исходы у пациентов, получающих ИИКТ [11].

В настоящее время ограничены данные о комбинированном использовании ИИКТ в лечение пациентов с KPP, особенно в популяции пациентов РФ [12].

В настоящей работе мы представляем клиническое наблюдение – описание эффективности комбинированной иммунотерапии у пациентки с KPP и MSI-H.

У пациентки было получено информированное согласие на публикацию клинических и заслепленных данных из истории болезни.

Описание клинического случая

Пациентка Б., 34 лет, обратилась в ООО «Московский центр восстановительного лечения» для проведения специального лечения по поводу рака поперечно-ободочной кишки (cT4N2M1 IV стадия, метастазы в печень, лимфатические узлы брюшной полости, внутригрудные лимфоузлы и левый надключичный лимфоузел).

Анамнез заболевания

С 13.03 по 22.03.2019 находилась на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени». При дообследовании, по данным ФКС от 20.03.2019, была выявлена опухоль, стенозирующая просвет поперечно-ободочной кишки.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования

КТ органов грудной клетки (ОГК) 17.03.2019 – лимфаденопатия нижних шейных лимфоузлов слева, передних, средних диафрагмальных лимфоузлов.

КТ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства (ЗП) 17.03.2019 – образование поперечно-ободочной кишки с распространением на брыжейку, метастазы в печень.

КТ органов малого таза (ОМТ) 20.03.2019 – небольшое количество жидкости в области малого таза.

Гистологическое заключение 01.04.2019 – низкодифференцированная аденокарцинома с выраженной перифокальной инфильтрацией.

Онкомаркеры СА 15,3–55,8 Ед/мл, СА 19,9–622 Ед/мл.

Молекулярно-генетическое исследование 26.03.2019 – мутаций KRAS и BRAF не выявлено.

ПЭТ-КТ 29.03.2019 – опухолевый процесс поперечно-ободочной кишки с выходом за пределы стенки (утолщение стенки ободочной кишки до 15 мм, на протяжении 51 мм SUV 9,0 мм, инфильтрация в поперечный мезоколон 35 × 15 мм), метастатическим поражением забрюшинных (от 5–6 до 14 мм SUV 9,8), внутригрудных (от 4 до 7 мм SUV 4,1) и левого надключичного лимфоузла, печени (множественные, максимальные размеры 20 × 10 мм, 25 × 21 мм SUV 7,6).

Таблица 1
Схема проведения химиотаргетной терапии

Дата	Номер химиотаргетной терапии FOLFOX-6	Постцитотоксический период
21.04.2019	1 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эмезогенная токсичность I ст., астенический синдром I-II ст.
07.05.2019	2 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эмезогенная токсичность I ст. (выраженная тошнота, рвоты нет), астенический синдром I ст.
22.05.2019	3 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эмезогенная токсичность I ст. (умеренная тошнота, снижение аппетита), астенический синдром I ст., без гематологической токсичности. Онемение языка, на фоне медикаментозной терапии симптомы купированы
04.06.2019	4 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эмезогенная токсичность I ст., астенический синдром I ст., без гематологической токсичности. Онемение языка, отмена препарата, на фоне медикаментозного лечения симптомы купированы
18.06.2019–20.06.2019	5 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
25.06.2019	Цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Высыпания на коже лица и передней грудной стенке
02.07.2019	6 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота II ст., рвота I ст., покалывание в кончиках пальцев рук
10.07.2019	цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
17.07.2019–19.07.2019	7 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Эмезогенная токсичность
24.07.2019	цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
31.07.2019–07.08.2019	8 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота I ст.
14.08.2019–21.08.2019	9 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
28.08.2019–04.09.2019	10 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота II ст.
11.09.2019–13.09.2019	11 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота II ст., рвота I ст.
18.09.2019	Курс цетуксимаба 250 мг/м ² (8 дней)	Анемия II ст., периферическая полинейропатия II ст.

Таблица 2
Схема проведения иммунотерапии

Дата	Номер курса иммунотерапии	Цикл	Ня
Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг			
21.09.2019	1	21	Анемия III ст.
13.11.2019	2	21	–
04.12.2019	3	21	Набор массы тела +3 кг
25.12.2019	4	21	–
Ниволумаб 240 мг в/в кап. раз в 14 дней			
15.01.2020	1	14	–
27.01.2020	Учитывая клинический диагноз, MSI-H, объем проведенного лечения, рекомендовано продолжение иммунотерапии по схеме ниволумаб 240 мг		
29.01.2020	2	14	–
12.02.2020	3	14	–
26.02.2020	4	14	–
17.03.2020	5	14	–
31.03.2020	6	14	–
30.04.2020	7	14	–
14.05.2020	8	14	–
28.05.2020	9	14	–
11.06.2020	10	14	Жалобы на боли в суставах верхних конечностей
25.06.2020	11	14	Сохраняются жалобы на боли в суставах верхних конечностей (прием НПВС)
09.07.2020	12	14	Астенический синдром I ст.
23.07.20	13	14	–
06.08.2020	14	14	–
20.08.2020	15	14	–
03.09.2020	16	14	–
17.09.2020	17	14	Болезненность в области кончиков пальцев рук
01.10.2020	18	14	–
15.10.2020	19	14	–
29.10.2020	20	14	Астенический синдром I ст.
12.11.2020	21	14	–

По решению онкологического консилиума 18.04.2019, учитывая анамнез заболевания, распространенность заболевания, гистологическое заключение, МГИ, инструментальные методы исследования, рекомендовано проведение курсов химиотаргетной терапии по схеме FOLFOXIRI + бевацизумаб 5 мг/кг (табл. 1).

Проведены 3-й и 4-й курсы по схеме FOLFOXIRI + бевацизумаб, однако на фоне введения препарата Ирино-текан пациентка отметила онемение языка, в связи с чем он был отменен. Симптомы были купированы на фоне медикаментозного лечения.

После 4-го курса системной терапии пациентке были выполнены следующие обследования.

Молекулярно-генетическое исследование – мутации генов *NRAS*, *KRAS* и *BRAF* не выявлены. Выявлена MSI-H.

Гистологическое исследование – низкодифференцированная аденокарцинома с выраженной перифокальной

инфильтрацией.

КТ ОГК 13.06.2019 – положительная динамика в виде регрессии лимфаденопатии лимфоузла средостения 6 × 11 мм (ранее 10 × 17 мм) и нижних яремных лимфоузлов до 10 мм (ранее 16 мм).

КТ ОМТ 13.06.2019 – небольшое количество выпота в полости малого таза.

КТ ОБП + ЗП с КУ 13.06.2019 – образование поперечно – ободочной кишки с распространением на брыжейку, множественные метастазы в печени (наибольший размер 22 × 26 × 25 мм). Поражение лимфоузла брюшной полости. В сравнении с 17.03.2019 отмечалась разнонаправленная динамика в виде уменьшения отдельных образований печени (на 2–3 мм) и лимфоузла брюшной полости, забрюшинного пространства со снижением их плотности, небольшое уменьшение размеров бластоматозного поражения поперечного изгиба ободочной кишки с частичной регрессией инфильтрации прилежащей жировой клетчатки, появление единичных новых очаговых структур в S 8 (11 мм) и S 6 (6 мм) – сегментах печени.

Онкомаркеры 13.06.2019 – СА 15,3–33,7 Ед/мл, СА 19,9–1469 Ед/мл. РЭА 3,96 нг/мл.

Проведенное обследование выявило разнонаправленную динамику в виде уменьшения отдельных образований печени (на 2–3 мм) и лимфоузла брюшной полости, забрюшинного пространства со снижением их плотности. Небольшое уменьшение размеров бластоматозного поражения поперечного изгиба ободочной кишки с частичной регрессией инфильтрации прилежащей жировой клетчатки. Однако появились единичные новые очаговые структуры в S 8 (11 мм) и S 6 (6 мм) – сегментах печени. Положительная динамика в виде регрессии лимфаденопатии лимфоузла средостения и нижних яремных вен.

Ввиду удовлетворительной переносимости, отсутствия мутации в гене *BRAF*, смешанной динамики, по данным результатов контрольного обследования, рекомендовано продолжить курс химиотерапии со сменой таргетного компонента – цетуксимаб 400 мг/м² нагрузочная доза (250 мг/м²).

После 8-го курса химиотаргетной терапии пациентке были выполнены следующие обследования:

КТ ОБП + ЗП с КУ 12.08.2019 – образование поперечно-ободочной кишки с распространением на брыжейку, множественные метастазы в печени. Поражение лимфоузла брюшной полости (рис. 1а). В динамике 06.2019 отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности накопления контрастного вещества очагами печени.

КТ ОГК 12.08.2019 – без патологии.

КТ ОМТ 12.08.2019 – небольшое количество выпота в полости малого таза.

Онкомаркеры 06.08.2019 – СА 19,9–1295 Ед/мл, СА 125–39 Ед/мл, РЭА – 6,26 нг/мл, СА 15,3–23,5 Ед/мл.

Выставлена стабилизация процесса, продолжен курс системной терапии.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования после курса химиотаргетной терапии

КТ ОБП 16.10.2019 – прогрессирование целевых и нецелевых очагов по критериям RECIST 1.1. Гепатомегалия. Свободный выпот в полости малого таза (рис. 1б).

МРТ ОБП 08.10.2019 – МР-картина стенозирующего просвета объемного образования поперечно-ободочного отдела толстой кишки с паратуморозным инфильтратом. Парааортальная лимфаденопатия, вероятнее, вторичного генеза. Множественные очаговые изменения в правой доле печени, вероятнее, вторичного генеза. Участок накопления контраста в SII-мтс? Простая киста SI печени.

КТ ОГК 16.10.2019 – КТ-признаки ТЭЛА с поражением 19% легочного артериального русла. Внутригрудная и шейная лимфаденопатия – отрицательная динамика.

21.10.2019 проведен онкологический консилиум: учитывая MSI-H, рекомендовано проведение иммунотерапии по схеме: ниволумаб 3 мг/кг внутривенно капельно 30 минут каждые 3 недели и ипилимуаб 1 мг/кг внутривенно капельно 30 минут раз в 3 недели четыре введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг внутривенно капельно раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

После 2-го курса иммунотерапии с 19.11.2019 пациентка начала жаловаться на боль, вздутие живота. По данным УЗИ от 19.11.2019, – опухоль поперечно-ободочной кишки. Объемные образования в печени. Обзорная рентгеноскопия 20.11.2019 – толстокишечная непроходимость. ФКС 20.11.2019 – обтурирующий рак ободочной кишки. Кишечная непроходимость.

20.11.2019 установлен нитиноловый стент 10 см длиной и 22 мм в диаметре. Явления непроходимости купированы.

После 4-го курса иммунотерапии у пациентки был диагностирован иммуноопосредованный гипотиреоз (ТТГ 12,900 мкМЕ/мл, Т 32,34 пг/мл, Т4 0,75 нг/дл), в связи с чем была назначена сопроводительная терапия.

ПЭТ-КТ 06.01.2020 в сравнении с 03.2019 – уменьшение размеров и уровня метаболической активности образования поперечно-ободочной кишки, некоторых очагов печени и лимфоузлов. Уменьшение метаболической активности и увеличение размеров за счет появления некроза в некоторых очагах печени и забрюшинных лимфоузлов. Уменьшение размеров и отсутствие метаболической активности в левом надключичном и ВГЛУ (рис. 1 в).

После 16-го курса иммунотерапии при проведении контрольного ПЭТ-КТ 13.07.20 по сравнению с ПЭТ-исследованием 06.01.20: уменьшение размеров образования поперечно-ободочной кишки без изменения уровня метаболической активности. Уменьшение размеров отдельных очагов в печени с регрессом метаболической активности, регресс метаболической активности в большинстве измененных ранее гиперметаболических лимфоузлов, появление очагового гиперметаболизма в нисходящей ободочной кишке, вероятно, неспецифического генеза (рис. 1 д).

Рекомендован контроль в динамике.

ПЭТ-КТ 02.11.2020 – гиперметаболическая опухоль поперечно-ободочной кишки, увеличение толщины стенок

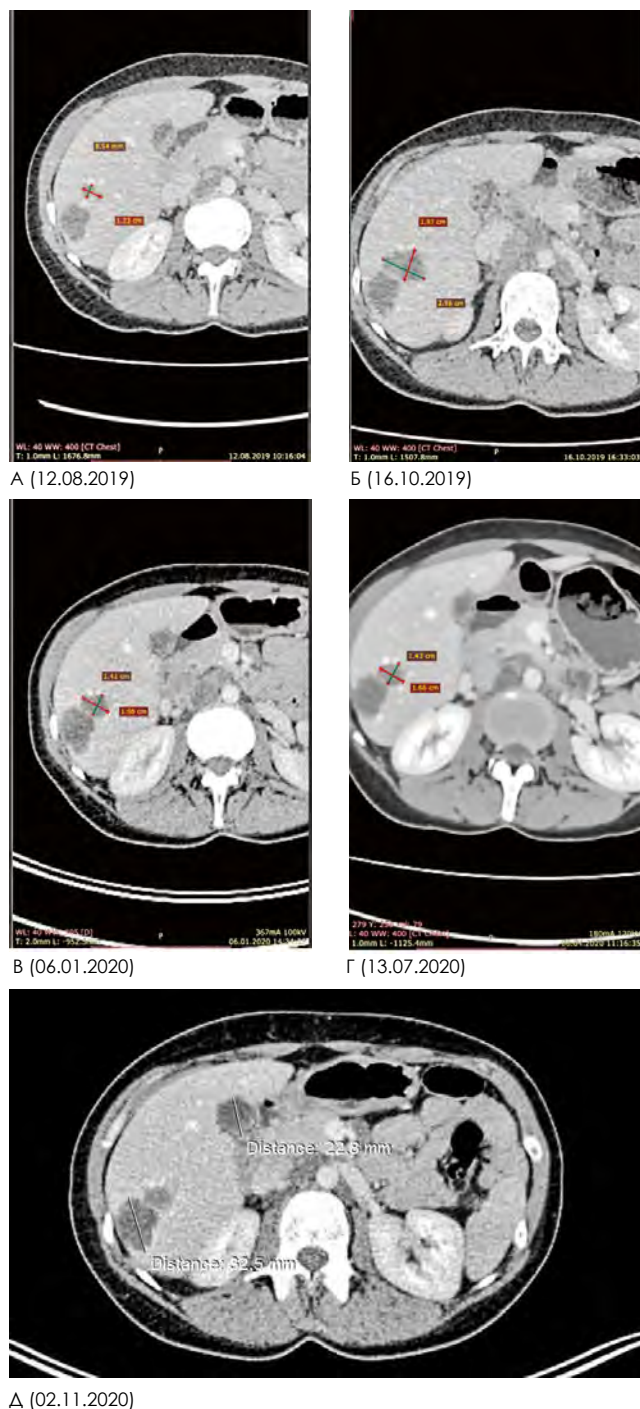


Рисунок 1. ПЭТ-КТ органов брюшной полости в динамике на фоне терапии.

и метаболической активности, сохранение инфильтрации в брыжейку, появление инфильтрации в большой сальник. Гиперметаболические лимфоузлы ворот печени вторичного генеза, увеличение метаболической активности, гиподенсивные очаги в печени без гиперметаболической активности, без динамики. Увеличенные забрюшинные лимфоузлы без гиперметаболической активности, без динамики – лечебный патоморфоз вторично пораженных лимфоузлов (рис. 1 д).

Принято решение о проведении хирургического лечения.

18.11.2020 были проведены лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, лимфодиссекция гепатодуоде-

нальной связи, атипичная резекция 4а, 5–6-го сегментов печени, МВА опухоли 8-го и 6-го сегментов печени.

Проведено прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного материала) – морфологическая картина соответствует IV степени патоморфоза муцинозной аденокарциномы поперечного отдела ободочной кишки с врастанием в паракишечную жировую клетчатку, выходом на поверхность брюшины и метастазами в регионарные лимфатические узлы.

После проведенного хирургического лечения, учитывая наличие неудаленных очагов в печени, пациентке рекомендовано продолжить проведение лекарственной противоопухолевой терапии по схеме: ниволумаб в дозе 240 мг или 3 мг/кг внутривенно капельно раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Обсуждение

Открытия последнего времени и улучшение понимания сложных взаимодействий между раковыми клетками и иммунной системой привели к появлению инновационных и успешных иммунотерапевтических подходов. Лечение селективными моноклональными антителами к PD-1, PD-L1 и (или) CTLA-4 кардинально изменило терапевтические подходы при некоторых типах рака [13]. В то время как максимальная клиническая эффективность иммунотерапии наблюдается при меланоме, раке почки и легких, результаты лечения КРР не впечатляют, за исключением группы пациентов с КРР с dMMR–MSI-H.

Опухоли MSI-H – наилучшие кандидаты для иммунотерапии. Так, в ходе двух клинических исследований II фазы (KEYNOTE-016 и KEYNOTE-164) и одного клинического исследования II фазы (CheckMate-142), в которые вошли пациенты с метастатическим КРР с MSI-H/dMMR, получавшие ранее лечение, частота объективного ответа на терапию составила от 28 до 52 %, выживаемость без прогрессирования – от 34 до 59 %, общая выживаемость – от 72 до 76 % [14–16]. В исследовании CheckMate-142 проводилась оценка эффективности ниволумаба как в качестве монотерапии, так и в сочетании с низкими дозами ипилимумаба у пациентов с КРР с MSI-H/dMMR, ранее получавших лечение; частота объективного ответа на терапию составила 55 %, частота контроля заболевания в течение 12 и более недель – 80 % [14].

В настоящее время рекомендованная терапия первой линии у пациентов с метастатическим КРР с MSI-H/dMMR – это комбинированная химиотерапия в сочетании с таргетной терапией. Ниволумаб в качестве монотерапии или в сочетании с низкими дозами ипилимумаба и пембролизумаб в монотерапии одобрен к применению при прогрессировании заболевания после назначения лечения первой линии фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом [17]. Кроме того, по результатам рандомизированного исследования KEYNOTE 177 (ClinicalTrials.gov: NCT02563002), пембролизумаб в настоящее время также является препаратом первой линии у пациентов с метастатическим КРР с MSI-H/dMMR [18].

Несмотря на то что в настоящее время не проведено прямых сравнительных клинических исследований ниволумаба в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом, не прямое сравнение указывает на то, что сочетание ниволумаба с ипилимумабом в низких дозах обеспечивает повышение эффективности по сравнению с монотерапией ниволумабом при благоприятном соотношении риска и пользы [14].

В ходе пилотного исследования NICHE (ClinicalTrials.gov: NCT03026140) пациенты с опухолями с dMMR и pMMR получали одну дозу ипилимумаба и две дозы ниволумаба перед хирургической операцией, причем в группе pMMR как с целекоксибом, так и без. Лечение получали 40 пациентов с 21 dMMR и 20 pMMR опухолями, а 3 пациента получали монотерапию ниволумабом в рамках вводного периода для оценки безопасности. Из пациентов, получавших ипилимумаб и ниволумаб (20 dMMR и 15 pMMR опухолей), 35 подходили по критериям для оценки эффективности. Патологический ответ наблюдался в 20/20 (100 %; 95 % точный доверительный интервал (ДИ): 86–100 %) dMMR опухолей, 19 существенных патологических ответов (СПО, ≤ 10 % остаточной жизнеспособной опухоли) и 12 полных патологических ответов. Среди pMMR опухолей 4/15 (27 %; 95 % точный ДИ: 8–55 %) продемонстрировали патологические ответы, три СПО и один частичный ответ. Инфильтрация CD8⁺PD-1⁺ Т-лимфоцитами являлась прогностическим фактором ответа pMMR опухолей. Полученные данные указывают, что неoadъювантная иммунотерапия потенциально может стать стандартом лечения определенной группы пациентов с раком толстого кишечника после валидации в рамках более крупных исследований с данными по выживаемости без рецидива в течение не менее 3 лет [19]. Таким образом, назначение иммунотерапии при ранних стадиях опухолей может быть более эффективно.

В то время как исследования паллиативных хирургических вмешательств в условиях обструкции кишечника опухолью или формирования фистулы демонстрируют скромное улучшение общей выживаемости, такие вмешательства часто сопровождаются проведением в дальнейшем традиционной химиотерапии или паллиативного лечения [20]. С появлением ИИКТ было достигнуто значимое улучшение исходов паллиативных вмешательств, включая хирургические [21]. Частота ответа на лечение варьирует, однако у многих пациентов может быть достигнут значимый и стойкий ответ. По нашему опыту, вмешательства, которые ранее рассматривались исключительно как паллиативные, следует пересмотреть и оценивать хирургическое лечение в качестве шага к иммунотерапии у определенных категорий пациентов с метастазами КРР с MSI-H. В связи с тем, что опухоли с MSI-H часто хуже отвечают на стандартную химиотерапию [22], хирургическое вмешательство с целью устранения обструкции кишечника опухолью или при формировании фистулы позволяет обеспечить устранение симптомов и позволить пациентам перейти к лечению ИИКТ, обеспечивающими более высокую частоту ответа на лечение.

Необходимо проведение дальнейших исследований подгруппы пациентов с метастатическим КРР с MSI-H для определения роли паллиативных вмешательств, позволяющих начать иммунотерапию, потенциально обеспечивающую длительный и стойкий ответ на лечение в данной группе пациентов.

Заключение

Иммунотерапия рака – инновационная терапевтическая стратегия. Лечение селективными моноклональными антителами к PD-1, PD-L1 и (или) CTLA-4 обеспечило революционные результаты у пациентов с КРР с MSI-H/dMMR. По мере интеграции терапии ИИКТ в схемы лечения КРР, их применение как в качестве монотерапии, так и в комбинации будет развиваться и исследоваться. В настоящее время остается больше вопросов, чем ответов, включая время начала лечения, оптимальную последовательность и продолжительность курсов лечения, а также точную оценку ответа на лечение и подходы к лечению нежелательных явлений. Наиболее сложная задача – выявление пациентов из гетерогенной популяции с КРР с MSI-H со специфическими молекулярными и функциональными характеристиками самой опухоли и опухолевого окружения, которые позволят максимально эффективно работать иммунотерапевтическим препаратами.

Список литературы / References

1. Baidoun F, Elshawy K, Elkerai Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2020;10.2174/138945012199201117115717. DOI: 10.2174/138945012199201117115717.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
3. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177–193.
4. Heinemann V, Kraemer N, Buchner H et al. Somatic DNA mutations, tumor mutational burden (TMB), and MSI status: Association with efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) of FIRE-3 (AIO KRK-0306). *J Clin Oncol* 2018; 36: 3591a.
5. Tougeron D, Cohen R, Sueur B et al. A large retrospective multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 5): 533Pa.
6. Marginean EC, Melosky B. Is there a role for programmed death ligand-1 testing and immunotherapy in colorectal cancer with microsatellite instability? Part II – The challenge of programmed death ligand-1 testing and its role in microsatellite instability-high colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 26–34.
7. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182–1191.
8. Das R, Verma R, Szoln M et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol* 2015; 194: 950–959.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345–1356.
10. Chae YK, Arya A, Iams W et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PDL1 blockade immunotherapy in cancer; Lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018; 6: 39.
11. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.
12. Хакимова Г. Г., Трякин А. А., Хакимов Г. А. Применение ниволумаба при раке толстой кишки с синдромом Линча. Клиническое наблюдение. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (1): 41–48.
13. Хакимова Г. Г., Трякин А. А., Хакимов Г. А. The Use of Nivolumab in Colorectal Cancer with Lynch Syndrome. A Case Report. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (1): 41–48. [In Russ]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-41-48.
14. Лежнин Ю. Н., Христиченко А. Ю., Ратникова Н. М. и др. Клеточная иммунотерапия – современный подход к лечению онкологических заболеваний. Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. № 3. С. 313–340.
15. Lezhnin Yu. N., Khristichenko A. Yu., Ratnikova N. M. et al. Cellular immunotherapy: a modern approach to treatment of oncological diseases. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340.
16. Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): first report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4 suppl): abstr 553.
17. Diaz L, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol*. 2017; 28 (5 suppl): abstr 386P.
18. Le DT, Kavan P, Kim TW, et al. KEYNOTE-164: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15 suppl): abstr 3514.
19. Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Рыков И. В., Трякин А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 324–364.
20. Fedyanin M. Yu., Gladkov O. A., Gordeev S. S., Rykov I. V., Tryakin A. A. et al. Practical guidelines for the drug treatment of colon and rectosigmoid junction cancer. *Malignant tumors. Practical recommendations RUSSCO #3s2*, 2019 (Vol. 9). P. 324–364.
21. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383 (23): 2207–2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
22. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020; 26 (4): 566–576. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
23. Simillis C, Singh HK, Afentou T, et al. Postoperative chemotherapy improves survival in patients with resected high-risk Stage II colorectal cancer: results of a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2020; 22 (10): 1231–1244. DOI: 10.1111/codi.14994.
24. Ji G, Zhang Y, Si X, et al. Biopolymer Immune Implants' Sequential Activation of Innate and Adaptive Immunity for Colorectal Cancer Postoperative Immunotherapy. *Adv Mater*. 2020; e2004559. DOI: 10.1002/adma.202004559.
25. Shulman K, Barnett-Griness O, Friedman V, et al. Outcomes of Chemotherapy for Microsatellite Instable-High Metastatic Colorectal Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: PO.17.00253. Published 2018 Jul 16. DOI: 10.1200/PO.17.00253.

Статья поступила / Received 25.01.2021
Получена после рецензирования / Revised 11.03.2021
Принята в печать / Accepted 11.03.2021

Сведения об авторах

Лядова Марина Александровна, к.м.н., зав. отделением химиотерапии¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Нерсесова Татьяна Александровна, врач-онколог¹. ORCID 0000-0002-7853-0349
Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., с.н.с.², доцент кафедры онкологии и гематологии³. SPIN-code: 4381-5628. <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва,
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Марина Александровна Лядова.
E-mail: dr.lyadova@gmail.com.

Для цитирования: Лядова М. А., Нерсесова Т. А., Федянин М. Ю. Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросателлитной нестабильностью (клинический случай). Медицинский алфавит. 2021; (10): 16–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-16-21>

About authors

Lyadova Marina A., PhD Med, head of Chemotherapy Dept.¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Nersesova Tatiana A., oncologist². ORCID 0000-0002-7853-0349
Fedyanin Mikhail Yu., DM Sci, chief researcher², associate prof. at Oncology and Hematology Dept.³

¹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia
²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia
³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Lyadova Marina A. E-mail: dr.lyadova@gmail.com.

For citation: Lyadova M. A., Nersesova T. A., Fedyanin M. Yu. Combined immunotherapy of colorectal cancer in young patient with microsatellite instability (clinical case). *Medical alphabet*. 2021; (10): 16–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-16-21>

