

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-013>

## Промежуточные результаты применения неоадъювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком

А. А. Загидуллина<sup>1,2</sup>, О. А. Кузнецова<sup>1</sup>, М. Ю. Федянин<sup>1,3,4</sup>, З. З. Мамедли<sup>1</sup>, В. А. Алиев<sup>1</sup>, А. В. Полюновский<sup>1</sup>, О. А. Малихова<sup>1</sup>, И. А. Карасев<sup>1</sup>, А. М. Строганова<sup>1</sup>, А. А. Трякин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

**Контакты:** Альбина Азатовна Загидуллина [zagidullina1albina2@gmail.com](mailto:zagidullina1albina2@gmail.com)

**Введение:** Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости в России [1]. Стандартным подходом для лечения пациентов с местнораспространенным раком толстой кишки (мрРТК) является проведение хирургического вмешательства с последующей адъювантной химиотерапией в зависимости от патоморфологической стадии. Наличие нарушения репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR)/микросателлитной нестабильности (MSI) у пациентов с колоректальным раком (КРР) определяет высокую чувствительность опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек (ИКТ), однако они пока полноценно не интегрированы в программы комбинированного лечения мрРТК. В данном исследовании мы изучили эффективность отечественного ИКТ пролголимаба в качестве неоадъювантной терапии у пациентов с мрРТК.

**Материалы и методы:** Работа представляет собой нерандомизированное открытое клиническое исследование II фазы. Критерии включения пациентов: гистологически верифицированный MSI/dMMR КРР I–III клинической стадии. Планируемое количество пациентов составило 30 человек. Пациенты получали неоадъювантную терапию пролголимабом 1 мг/кг каждые две недели в течение 6 месяцев с последующим решением вопроса о хирургическом вмешательстве. В случае отказа от хирургического лечения предполагалось продолжение системной терапии до 12 месяцев. Первичной конечной точкой был показатель полного патоморфологического и длительного клинического ответа (pCR + cCR). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), выраженный патологический ответ (MPR, TRG1–2), безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ). В этом промежуточном анализе представлены данные о безопасности, частоте достижения pCR/MPR, ЧОО.

**Результаты:** С сентября 2022 года по февраль 2024 года лечение препаратом пролголимаб начали 26 пациентов, из них 15 человек получили 12 курсов иммунотерапии. Иммуноопосредованные нежелательные явления III–IV степени были зафиксированы у 1 (3,8%) пациента (аутоиммунный гепатит IV степени). У 4 (15,4%) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления I–II степени: аутоиммунный тиреоидит, диарея, гипотиреоз. К настоящему моменту 9 (34,6%) пациентам проведено хирургическое лечение в течение 3 месяцев после окончания иммунотерапии (среднее время от окончания иммунотерапии до операции 1,8 мес.): у 7 пациентов (77,8%) наблюдался полный патоморфологический ответ на лечение (pCR) и TRG 1, у 2 (22,2%) — TRG 2, MPR (TRG1–2) достигнуто у 9 пациентов (100%). В отношении двух пациентов было принято решение отказаться от хирургического лечения в связи с полным клиническим ответом и травматичностью потенциального вмешательства. ЧОО составила 100% (15 больных), частота достижения полных клинических ответов — 40% (6 пациентов). Медиана наблюдения составила 5 месяцев. Исследование продолжается, результаты ОВ и БРВ будут опубликованы позднее.

**Выводы:** Приведенные данные промежуточного анализа демонстрируют сопоставимую эффективность препарата пролголимаб в сравнении с другими анти-PD-L1 препаратами. Возникающие побочные эффекты также поддавались коррекции, и профиль токсичности является приемлемым для лечения пациентов с местнораспространенным dMMR/MSI КРР.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, иммунотерапия, пролголимаб, микросателлитная нестабильность, неоадъювантное лечение.

**Для цитирования:** Загидуллина А.А., Кузнецова О.А., Федянин М.Ю. и соавт. Промежуточные результаты применения неоадьювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком. Злокачественные опухоли 2024;14(2):19–28. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-013>

## Interim results of neoadjuvant immunotherapy with prolgolimab in patients with locally advanced MSI / dMMR colorectal cancer

A. A. Zagidullina<sup>1,2</sup>, O. A. Kuznetsova<sup>1</sup>, M. Yu. Fedyanin<sup>1,3,4</sup>, Z.Z.Mamedli<sup>1</sup>, V. A. Aliev<sup>1</sup>, A. V. Polynovskiy<sup>1</sup>, O. A. Malikhova<sup>1</sup>, I. A. Karasev<sup>1</sup>, A. M. Stroganova<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup> National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

<sup>4</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia

**Contacts:** Albina Azatovna Zagidullina [zagidullinalbina2@gmail.com](mailto:zagidullinalbina2@gmail.com)

**Introduction:** Colorectal cancer is one of the leading malignancies in Russia [1]. The standard approach for selected patients (pts) with locally advanced colon cancer is surgery with adjuvant chemotherapy. Several studies have shown that colorectal cancer (CRC) with presence of a disorder in the mismatch repair (dMMR)/microsatellite instability (MSI) is characterized with high sensitivity to the immune checkpoint inhibitors. Several studies have shown that MSI/dMMR CRC patients tend to be more responsive to immune checkpoint inhibitors such as pembrolizumab, nivolumab or ipilimumab. However, there was no information about the efficacy of prolgolimab, a PD-1 receptor blocking antibody. Prolgolimab was highly effective in melanoma treatment, while the toxicity was comparable to pembrolizumab and nivolumab.

**Methods:** We initiated the phase II non-randomized open-label clinical trial. Inclusion criteria were: histologically verified, MSI/dMMR, clinical stage II–III CRC. According to study protocol, prolgolimab (1 mg/kg) is administered every two weeks, then surgery should be done after 6 months of immunotherapy (12 cycles). In case of surgical treatment refusal, the systemic treatment proceeds for 1 year. The co-primary endpoint was the complete response (pCR) rate. Secondary endpoints included tumor regression grade by Mandard (TRG), major pathologic response (MPR), overall response rate (ORR) disease free survival (DFS) and overall survival (OS). Here is a presentation of safety and pathologic response data — rates of pCR/MPR, objective response rate.

**Results:** A total of 26 patients began treatment with prolgolimab from April, 2022 to February, 2024. Immune-related adverse effects of grade III–IV, were recorded in 1 (3,8%) patient (autoimmune hepatitis grade IV); 4 (15,4%) patients had adverse effects grade I–II: autoimmune thyroiditis, diarrhea, hypothyroidism. Two patients were refused to make a surgical treatment because of clinical CR and possible volume of surgery. Nine (34,6%) patients underwent surgical treatment within 3 months after the immunotherapy completion: 7 patients had TRG 1 and pCR, 2 — TRG 2 and MPR after the treatment. ORR was 100%, complete clinical response rate 40%. The study is still ongoing, DFS and OS will be announced in further publications. Median follow-up time was 5 months.

**Conclusion:** The first interim analysis data suggest a strong potential for neoadjuvant immunotherapy to become standard of care and allow further exploration of organ-sparing approaches in MMR/MSI CRC patients.

**Keywords:** colorectal cancer, immunotherapy, prolgolimab, microsatellite instability, neoadjuvant treatment

**For citation:** Zagidullina A.A., Kuznetsova O.A., Fedyanin M.Yu., et al. Interim results of neoadjuvant immunotherapy with prolgolimab in patients with locally advanced MSI/dMMR colorectal cancer. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):19–28 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-013>

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности видом рака и второй причиной смертности от рака во всем мире [2]. В 2020 году во всем мире зарегистрировано 1931590 новых случаев колоректального рака и 935173 случая смерти, что составляет 10,0% и 9,4%

от общего числа случаев рака и смертности соответственно [3]. В Российской Федерации в 2021 году ободочная кишка (7,1%) и прямая кишка (5,1%) вошли в число ведущих локализаций злокачественных новообразований [1]. Чаще всего РТК выявляется во II–III стадиях заболевания. Неоадьювантная химиотерапия при местнораспространенном раке толстой кишки (II–III стадии, мРТК) не смогла про-

демонстрировать убедительное преимущество по сравнению с адъювантной [4], поэтому стандартным подходом при мрРТК остается радикальное хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией в зависимости от факторов риска, а при раке прямой кишки — проведение курса предоперационной лучевой, химиолучевой или тотальной неоадъювантной терапии [5]. Основной паттерн прогрессирования — отдаленное метастазирование, реализуемое у 20–50% пациентов, что создает необходимость более высокого системного контроля [6]. Особым вариантом РТК являются опухоли с нарушением системы репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR)/микросателлитной нестабильности (MSI), встречающиеся в 12% при II–III стадиях, значительно реже — 4% — при метастатическом процессе. Особенностью РТК с MSI является высокая чувствительность к терапии моноклональными антителами — ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) [7].

В настоящее время ИКТ заняли прочное место в лечении метастатического РТК, однако возможность их применения при II–III стадиях еще четко не определена (табл. 1). В исследовании NICHE140 пациентов (в т. ч. 20 с dMMR/MSI) получали неоадъювантную терапию ниволумаб + ипилимумаб [15]. После радикального хирургического лечения в группе dMMR/MSI у 19 пациентов был отмечен выраженный патоморфологический ответ (MPR), из которых у 12 из 20 — pCR (60%). В то же время, в группе с rMMR/MSS MPR зарегистрирован лишь в 20%. В исследовании Sercek et al. пациенты II–III стадии получали достарлимаб в течение 6 месяцев. После применения препарата 12 пациентам (100%, 95% ДИ (74;100)), удалось избежать оперативного вмешательства, достигнув полного клинического ответа [20].

Оригинальным отечественным анти-PD1 ИКТ является пролголимаб, зарегистрированный для лечения пациентов с метастатической меланомой и метастатического НМРЛ [21]. В настоящем исследовании впервые в мире мы изучили эффективность и переносимость пролголимаба в качестве неоадъювантной терапии у пациентов мрРТК с dMMR/MSI. А целью данного промежуточного анализа — оценка переносимости и непосредственной эффективности терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн и участники исследования

Работа представляет собой проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы с двухстадийным дизайном по изучению эффективности монотерапии препаратом пролголимаб в предоперационном лечении пациентов с местнораспространенным КРР. В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки, наличием MSI/dMMR, в удовлетворительном соматическом статусе (PS ECOG 0–2), без клинически выраженной сопутствующей патологии. По классификации AJCC TNM (8-й пересмотр) были включены пациенты с I–III стадией процесса: cT2–4N + M0, cT3 с глубиной инвазии в клетчатку  $\geq$  5 мм по данным КТ для опухолей ободочной и сигмовидной кишки; cT3 с глубиной инвазии в клетчатку  $\geq$  5 мм (cT2N0 и выше при раке нижнеампулярного отдела) или T4 или вовлечение латеральных краев резекции по данным МРТ для рака прямой кишки. Включались пациенты, статус MSI/dMMR которым был определен одним из двух методов (ПЦР, ИГХ), с измеряемыми проявлениями заболевания.

Критерии невключения: ранее проводимая противоопухолевая лекарственная терапия по поводу этого заболевания, предшествующая системная терапия иммуносупрессивными препаратами наличие аутоиммунных заболеваний (допускалось участие пациентов с сахарным диабетом 1 типа), системная терапия иммуносупрессивными препаратами или кортикостероидами в дозе эквивалентной свыше 10 мг преднизолона в день. Исследование утверждено на заседании совместной научной конференции отделений НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова и НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, одобрено локальным этическим комитетом, а также зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.

**Таблица 1. Исследования по применению иммунотерапии у пациентов с колоректальным раком**

Table 1. Studies on the use of immunotherapy in patients with colorectal cancer

| Препарат               | Фаза | Лечение  | Показания   | Идентификатор исследования |
|------------------------|------|--|---|----------------------------|
| Ипилимумаб + ниволумаб | 2    | Группа 1. Ипилимумаб д. 1–1 мг/кг + ниволумаб д. 1,15–3 мг/кг<br>Группа 2. Ипилимумаб д. 1–1 мг/кг + ниволумаб д. 1,15–3 мг/+ целекоксиб ежедневно | Рак ободочной кишки, I–III стадия   | NCT03026140                |
| Пембролизумаб          | 2    | Пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели до 8 циклов с последующей операцией, либо до 18 циклов с последующим наблюдением                              | Солидные опухоли (колоректальный рак, рак эндометрия, рак поджелудочной железы), dMMR/MSI-H | NCT04082572                |
| Ипилимумаб + ниволумаб | 2    | Ипилимумаб д. 1–1 мг/кг + ниволумаб д. 1,15–3 мг/кг  | Рак ободочной кишки, I–III стадия, dMMR   | NL58483.031.16             |
| Достарлимаб            | 2    | Достарлимаб 500 мг 1 раз в 3 недели, $\leq$ 9 циклов   | Рак прямой кишки, II–III стадия, dMMR   | NCT05723562                |

Перед включением в исследование пациентами было подписано добровольное информированное согласие в двух экземплярах.

### Лечение и оценка эффекта

Пациенты получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. Первое контрольное обследование выполнялось после 3 курса с последующей оценкой эффекта по критериям iRECIST 1.1 для решения вопроса о продолжении терапии. При достижении частичного/полного ответа, стабилизации заболевания с уменьшением суммы максимальных размеров опухоли от +1 до 29% или любая стабилизация заболевания с положительной динамикой со стороны симптомов в случае их наличия пациенты продолжали запланированное лечение до 6 месяцев (суммарно до 12 курсов) с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.

Распространенность опухоли оценивалась по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, магнитнорезонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным усилением (при раке прямой кишки), колоноскопии. В случае выявления неоднозначных находок пациентам выполнялось ПЭТ-КТ. Контрольное обследование в объеме визуализирующих методик и анализа онкомаркеров крови (РЭА, СА19-9) проводилось после 3 цикла и каждые 2 месяца в дальнейшем. В случае достижения полного клинического ответа и отказа пациента от хирургического вмешательства по истечении 6 месяцев терапии предполагалось продолжение терапии препаратом пролголимаб до года. Динамическое наблюдение предполагалось до прогрессирования заболевания или до 5 лет при его отсутствии (схема 1).

Токсичность лечения оценивалась в соответствии с критериями CTC AE (ver. 5).

Первичными конечными точками были показатели полного ответа (pCR) и длительного (свыше 6 мес.) клинического ответа (сCR). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), выраженный патологический ответ (MPR), безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ).

### Статистический анализ

В расчете выборки лежит задача увеличения частоты сCR + pCR с 10% до 35%, двусторонняя ошибка первого рода 0,05, мощность исследования 90%. Учитывая досрочное прекращение участия в исследовании 10% пациентов, планируемое число пациентов составило 30 человек. При 2-стадийном дизайне Simon в ситуации, когда у первых 11 пациентов сCR + pCR будут достигнуты менее чем у 2 пациентов, исследование будет прекращено досрочно как негативное.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая двухстадийный дизайн, для продолжения набора пациентов, была проанализирована частота pCR + cCR среди первых 11 включенных пациентов. Из 11 включенных и пролеченных больных 8 было прооперировано, 2 отказались от операции в связи с полным ответом, также зафиксирована 1 внезапная смерть до завершения курса лечения по причине, не связанной с терапией. Из 11 пациентов сCR достигнут у 2 (18%, отказались от операции), pCR (TRG1) — у 6 пациентов (54,5%). Таким образом, частота достижения сCR + pCR составила 73%. MPR (TRG1–2) — достигнут у 8 больных (73%, все прооперированы). В связи с достижением показателя сCR + pCR набор был продолжен до 30 пациентов.

С сентября 2022 года по февраль 2024 года лечение препаратом пролголимаб начали 26 больных. Характеристика пациентов представлена в таблице 2. Медиана наблюдения составила 9,5 месяцев, медиана числа проведенных курсов терапии — 12 (2–20). Среднее время от постановки диагноза до начала терапии — 1,5 месяца.

На момент среза данных объективный ответ по критериям RECIST 1.1 мог быть оценен у 15 пациентов. Частота объективных ответов составила 100%, частота полных клинических ответов — 40% (6 пациентов).

Хирургическое лечение на момент среза данных было проведено 9 (34,6%) больным. Среднее время от окончания иммунотерапии до проведения оперативного вмешательства — 1,8 мес. (минимум 1 неделя — максимум 5 месяцев).



Схема 1. Дизайн исследования

Scheme 1. Study design

КРР — колоректальный рак; MSI-H — микросателлитная нестабильность, dMMR — нарушение репарации ошибочно спаренных оснований, CR (complete response) — полный ответ, PR (partial response) — частичный ответ, SD (stable disease) — стабилизация заболевания, PD (progressive disease) — прогрессирование заболевания, ИТ — иммунотерапия.

**Таблица 2. Характеристика всех пациентов в когорте ITT (Intention-to-treat — все пациенты, включенные в исследование)**

Table 2. Characteristics of all patients in the ITT cohort (Intention-to-treat — all patients included in the study).

| Категория                       | Количество пациентов |      |
|---------------------------------|----------------------|------|
|                                 | №.                   | %    |
| Всего                           | 26                   | 100  |
| Пол                             |                      |      |
| Мужской                         | 11                   | 42,3 |
| Женский                         | 15                   | 57,7 |
| Средний возраст (лет, мин-макс) |                      |      |
| 44,5 (27–77)                    |                      |      |
| Стадия                          |                      |      |
| II                              | 5                    | 19,2 |
| III                             | 21                   | 80,8 |
| Клиническая стадия T            |                      |      |
| 2                               | 1                    | 3,8  |
| 3                               | 17                   | 65,4 |
| 4                               | 8                    | 30,8 |
| Клиническая стадия N            |                      |      |
| 0                               | 3                    | 11,5 |
| 1–2                             | 23                   | 88,5 |
| Локализация                     |                      |      |
| Прямая кишка                    | 6                    | 23,1 |
| Ободочная кишка:                | 20                   | 76,9 |
| Правые отделы                   | 13                   | 50,0 |
| Левые отделы                    | 7                    | 26,9 |

По результатам гистологического исследования у 7 пациентов (77,8%) наблюдался полный патоморфологический ответ на лечение (pCR) и TRG 1, у 2 (22,2%) — TRG 2, MPR (TRG1–2) достигнут у 9 пациентов (100%) (табл. 3, рис. 1). Из 9 прооперированных больных лишь один не завершил запланированный курс иммунотерапии в связи с развитием клиники кишечной непроходимости после 5 цикла, впоследствии по результатам гистологического исследования остаточная опухоль была представлена фиброзом, достигнут pCR.

Из 26 пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата, нежелательные явления иммунного характера 3–4 степени были зафиксированы у 1 (3,8%) — аутоиммунный гепатит IV степени (повышение АСТ, АЛТ в 20 раз от верхней границы нормы после 4 введения препарата), купированный в течение недели на фоне терапии глюкокортикостероидами. У 4 (15,4%) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления I–II степени: тиреотоксикоз I степени (2 пациента, 7,7%), диарея II степени (1 пациент, 3,8%), гипотиреоз II степени (2 пациента, 7,7%) (табл. 4). В ходе исследования была зафиксирована 1 внезапная смерть пациента дома из-за сопутствующей кардиальной патологии до завершения курса лечения (было выполнено два введения препарата). У всех остальных пациентов терапия пролголимабом досрочно не прекращалась.

Двум пациентам, завершившим запланированные 12 циклов иммунотерапии, хирургическое лечение не проводилось: пациент MSI005 отказался от операции в связи

**Таблица 3. Результаты лечения пациентов, достигших точки оценки эффективности (N = 15)**

Table 3. Treatment results for patients who reached the effectiveness assessment point (N = 15)

| №      | Пол | Возраст | Локализация опухоли                        | Клиническая стадия | Ко-мутации | Количество курсов | Максимально достигнутый клинический ответ | Патоморфологический ответ | TRG       |
|--------|-----|---------|--|--------------------|------------|-------------------|---|---------------------------|-----------|
| MSI001 | Ж   | 62      | Ободочная кишка                            | T4bN2M0            | –          | 5                 | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI002 | М   | 28      | Ободочная кишка                            | T4bN1M0            | –          | 9                 | PR  | MPR                       | 2         |
| MSI003 | Ж   | 72      | Ободочная кишка                            | T3N1M0             | BRAF +     | 2                 | не оценен                                 | не оценен                 | не оценен |
| MSI004 | Ж   | 60      | Ободочная кишка (восходящая и сигмовидная) | T3bN2bM0<br>T3N0M0 | KRAS +     | 12                | CR  | не оценен                 | не оценен |
| MSI005 | М   | 35      | Прямая кишка                               | T4N2bM0            | –          | 19                | PR  | не оценен                 | не оценен |
| MSI006 | М   | 41      | Прямая кишка                               | T4aN2M0            | BRAF +     | 12                | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI007 | Ж   | 77      | Ободочная кишка                            | T3cN0M0            | BRAF +     | 12                | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI008 | М   | 66      | Ободочная кишка                            | T3N2M0             | KRAS +     | 12                | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI009 | М   | 70      | Ободочная кишка                            | T3N2M0             | BRAF +     | 12                | PR  | MPR                       | 2         |
| MSI010 | М   | 48      | Прямая кишка                               | T4N2M0             | KRAS +     | 12                | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI011 | М   | 33      | Прямая кишка                               | T3N2M0             | KRAS +     | 12                | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI012 | М   | 35      | Ободочная кишка                            | T3N0M0             | –          | 12                | PR  | не оценен                 | не оценен |
| MSI013 | Ж   | 37      | Прямая кишка                               | T3N0M0             | KRAS +     | 12                | PR  | pCR                       | 1         |
| MSI014 | М   | 27      | Ободочная кишка                            | T3N1M0             | KRAS +     | 12                | PR  | не оценен                 | не оценен |
| MSI015 | Ж   | 65      | Ободочная кишка                            | T3N1M0             | BRAF +     | 12                | CR  | не оценен                 | не оценен |

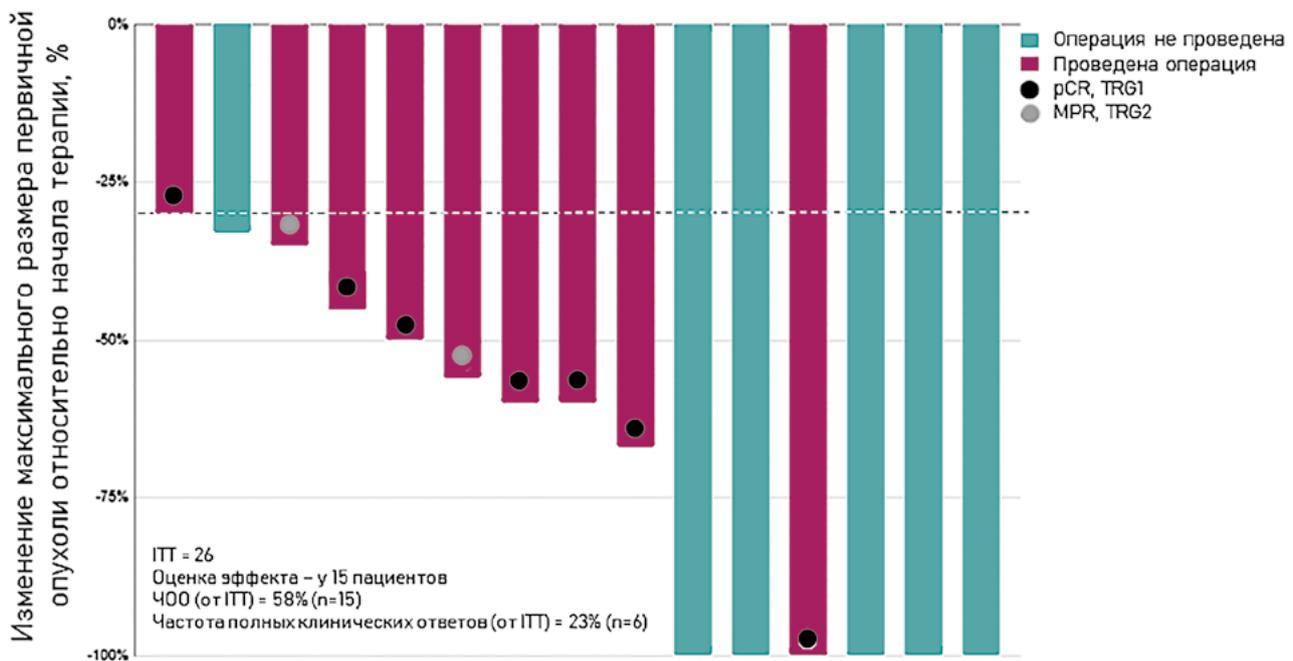


Рисунок 1. Результаты системной терапии пациентов, достигших точки оценки эффективности (N = 15)

Figure 1. Results of systemic therapy for patients who reached the efficacy point (N = 15)

с зарегистрированным по данным МРТ, ПЭТ-КТ, колоноскопии с биопсией полным клиническим ответом, низко расположенной опухолью и травматичностью потенциального хирургического вмешательства. Пациент прошел полный курс лечения: в течение 1 года проведено 19 циклов ИТ. Пациентке MSI004 оперативное лечение не проводилось по причине отказа от вмешательства и полного клинического ответа (по результатам колоноскопии, биопсии и КТ), зарегистрированного спустя 4 месяца от окончания иммунотерапии (12 циклов), перерыв был ассоциирован с лечением сопутствующей патологии.

Таблица 4. Иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ)

Table 4. Immune-mediated adverse events (AEs)

| Иммуноопосредованные НЯ                             | N = 26 (100%) |
|---|---------------|
| Все пациенты с НЯ                                   | 5 (19,2%)     |
| НЯ I–II степень:                                    | 4 (15,4%)     |
| Тиреотоксикоз I степени                             | 2 (7,7%)      |
| Гипотиреоз II степени                               | 2 (7,7%)      |
| Диарея II степени                                   | 1 (3,8%)      |
| НЯ III–IV степень (аутоиммунный гепатит IV степени) | 1 (3,8%)      |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с dMMR/MSI фенотипом выделяют в отдельную группу как по прогнозу заболевания, так и по ожидаемому ответу на терапию [22]. Наличие нарушения репарации ДНК можно обнаружить либо по отсутствию ИГХ окрашивания белков — MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2, либо по выявленным с помощью ПЦП изменениям длины микросателлитов между опухолью пациента и образцом нормальной ткани или крови. В исследование были включены пациенты с MSI/dMMR KPP. Пациенты с KPP II стадии MSI-H/dMMR имеют благоприятный прогноз. После хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость пациентов данной группы достигает 80%, а лечение лишь фторпиримидинами в адъюванте не улучшает прогноз [25]. Таким образом, в настоящее время существует мнение, что адъювантная химиотерапия не требуется больным KPP II стадии низкого риска после операции. В случае III стадии заболевания пациенты с KPP III стадии MSI-H/dMMR, получавшие адъювантную химиотерапию, имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с MSS [24–27]. Тем не менее, 11–28% прогрессируют [28]. Наличие ко-мутаций и N2 ассоциировано со значимо худшим прогнозом [29]. В нашем случае у 5 (31,25%) человек выявлена мутация в экзоне BRAF, у 6 (37,5%) — мутация в гене KRAS.

Результаты подгруппового анализа исследования FOXTROT и исследования Sercek A. et al. показали низкую чувствительность к неоадъювантной терапии (фторурацил/оксалиплатин) у пациентов dMMR/MSI [8,9]. Схожая ситуация прослеживается среди в случае dMMR/MSI раком желудка: у пациентов с MSI статусом опухоли после про-

ведения периоперационной ХТ не было отмечено патологического регресса TRG-1, TRG-2 [23].

В исследовании NICHE2 (NL58483.031.16), авторы подтвердили преимущество назначения иммунотерапии в группе пациентов с dMMR/MSI KPP в неoadъювантном режиме: 112 пациентов I–III-стадии получили терапию ипилимумабом и ниволумабом, из 107 прооперированных у 106 пациентов был отмечен патоморфологический ответ. В 102 случаях отмечен MPR, из них 67% — pCR [16]. Кроме того, Ludford K и соавт. также продемонстрировали частоту достижения pCR 65% (17 из 27 прооперированных пациентов) при лечении препаратом пембролизумаб местнораспространенного рака ободочной кишки в течение 6 месяцев. Оставшиеся 10 пациентов из 27 продолжили терапию суммарно до года без хирургического вмешательства и без признаков прогрессирования заболевания [17]. Препарат достарлимаб в течение 6 месяцев при местнораспространенном раке прямой кишки позволил всем 12 пациентам, включенным в исследование, избежать оперативного вмешательства, достигнув полного клинического ответа [20]. В нашем исследовании ЧОО составила 100% (15 пациентов), частота достижения полных клинических ответов — 40% (6 пациентов).

В ряде исследований была показана высокая чувствительность к иммунотерапии. Так, в 2015 году было опубликовано исследование фазы II (NCT01876511) по применению пембролизумаба, в котором исследовали 3 когорты пациентов с KPP: dMMR-MSI-H, pMMR-MSI-L и не-MDMR-MSI-H. Из 10 пациентов с KPP dMMR-MSI-H у 4 наблюдался частичный ответ, а у 5-стабилизация заболевания через 20 недель от начала лечения [10]. В нашем исследовании у 1 (6,25%) пациента было отмечено псевдопрогрессирование после первого контрольного обследования, в остальных случаях (93,75%) был отмечен частичный ответ, либо стабилизация заболевания.

Подобные результаты возможно объяснить представленными данными от 2016 года: уровни цитотоксических клеток CD8+, Th1, Th2 были значительно выше у пациентов с KPP MSI-H/dMMR, чем у пациентов с MSS/pMMR [24]. Другое

исследование показало, что пациенты с KPP MSI-H/dMMR имели более высокую мутационную нагрузку (ТМВ), нагрузку опухолевыми неопластами (ТНВ) и большую инфильтрацию лимфоцитами в опухолевых тканях. Примечательно, что у этих пациентов также наблюдалась повышенная экспрессия PD-L1 в микроокружении опухоли, что позволяет предположить, высокую чувствительность опухоли к лечению [30].

Многообещающие результаты были представлены на международных конгрессах ESMO 2023 и ASCO GI 2024 по применению пембролизумаба (NCT02563002) и двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом (NCT04008030) у пациентов с метастатическим KPP. В нашем случае мы оценивали эффективность и безопасность иммунотерапии у пациентов с локализованным KPP. Пролголимаб показал безопасный профиль токсичности: иммуноопосредованные НЯ встречались в 31,25% случаев, из которых 6,25% занимают НЯ 3–4 степени. Показатели сравнимы с данными исследования MIRACULUM по изучению пролголимаба в лечении меланомы [21]. В случае применения двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом токсичность была у 13% пациентов, при использовании ниволумаба иммуноопосредованная диарея III ст. зарегистрирована в 4,5% случаев [6].

Применение неoadъювантной иммунотерапии, возможно, позволит отказаться от применения адъювантной ХТ, которая может ассоциироваться с высоким риском острой/отсроченной токсичности.

## ВЫВОДЫ

Первые данные по непосредственной эффективности свидетельствуют о большой вероятности того, что неoadъювантная иммунотерапия станет стандартом лечения, и продолжится дальнейшее изучение органосохраняющих подходов у пациентов с dMMR/MSI KPP. В нашем случае пролголимаб был эффективным препаратом с приемлемым профилем токсичности.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.252 с.  
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p. (In Russ.)
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
4. Jensen L.H., Kjaer M.L., Larsen F.O., et al. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. *J Clinical Oncol* 2023;41(17):LBA3503-LBA3503(2023). [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA3503](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3503)
5. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2):425–482. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482>.

- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2):425–482. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482>
6. Zhang X., Wu T., Cai X., et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities. *Front Immunol* 2022;13:795972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795972>
  7. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и соавт. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>  
Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S., et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant tumours*. 2019;9(4):59–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>
  8. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–1160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70348-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70348-0)
  9. Cercek A., Fernandes G.D.S., Roxburgh C.S., et al. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26(13):3271–3279. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3728>
  10. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):255. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1259-z>
  11. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
  12. Maio M., Ascierto P.A., Manzyuk L., et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33(9):929–938. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>
  13. Andre T., Amonkar M., Norquist J.M., et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):665–677. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00064-4)
  14. Lenz H.J., Van Cutsem E., Limon M.L., 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(2):161–170. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01015>
  15. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., 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. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8>
  16. Chalabi M., Verschoor Y.L., 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(7):S1389. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.016>
  17. Yuki S., Bando H., Tsukada Y., et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15):suppl. 4100. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.41](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.41)
  18. Rahma O.E., Yothers G., Hong T.S., et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA Oncol* 2022 Jul 1;8(7):1073. *JAMA Oncol* 2021;7(8):1225–1230. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1683>
  19. Ludford K., Ho W.J., Thomas J.V., et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01351>
  20. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445>
  21. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer* 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>
  22. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
  23. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и соавт. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неoadъювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>  
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):275–284. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>

24. Tougeron D., Mouillet G., Trouilloud I., et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv438>
25. Sargent D.J., 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 [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4664. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219–3226. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1825>
26. Chakrabarti S., Grewal U.S., Vora K.B., et al. Outcome of patients with early-stage mismatch repair deficient colorectal cancer receiving neoadjuvant immunotherapy: a systematic review. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300182. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00182>
27. Gelsomino F., Barbolini M., Spallanzani A., et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016;51:19–26. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.005>
28. Pastorino A., Catalano F., Zalberg J.R., Sobrero A. Cross-trial comparisons for the adjuvant treatment of MSI colorectal cancer: dare to dream the future scenarios. *Eur J Cancer* 2024;199:113538. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113538>
29. Sinicrope F.A., Mahoney M.R., Smyrk T.C., 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.9591>
30. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., 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(8):1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**А. А. Загидуллина:** планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
**О. А. Кузнецова, М. Ю. Федянин, З. З. Мамедли, А. А. Трякин:** существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;  
**В. А. Алиев, А. В. Польшовский, О. А. Малихова, И. А. Карасев, А. М. Строганова:** составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

#### ORCID АВТОРОВ

**Загидуллина Альбина Азатовна**  
<https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>  
**Кузнецова Олеся Алексеевна**  
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>  
**Федянин Михаил Юрьевич**  
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>  
**Мамедли Заман Заурович**  
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>  
**Алиев Вячеслав Афандиевич**  
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>  
**Польшовский Андрей Владимирович**  
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>  
**Малихова Ольга Александровна**  
<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**A. A. Zagidullina:** analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data; drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content;  
**O. A. Kuznetsova, M. Yu. Fedyanin, Z. Z. Mamedli, A. A. Tryakin:** a significant contribution to the search, analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data; drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content; the final availability of the required version of the manuscript;  
**V. A. Aliev, A. V. Polynovskiy, O. A. Malikhova, I. A. Karasev, A. M. Stroganov:** drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content; the final availability of the required version of the manuscript.

#### ORCID OF AUTHORS

**Zagidullina Albina Azatovna**  
<https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>  
**Kuznetsova Olesya Alekseevna**  
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>  
**Fedyanin Mikhail Yurevich**  
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>  
**Mamedli Zaman Zaurovich**  
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>  
**Aliev Vyacheslav Afandievich**  
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>  
**Polynovskii Andrei Vladimirovich**  
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>  
**Malikhova Olga Aleksandrovna**  
<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

**Карасёв Иван Александрович**

<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>

**Строганова Анна Михайловна**

<https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

**Трякин Алексей Александрович**

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 23.04.2024,  
прошла рецензирование 27.05.2024,  
принята в печать 17.06.2024

**Karasev Ivan Aleksandrovich**

<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>

**Stroganova Anna Mikhailovna**

<https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

**Tryakin Aleksei Aleksandrovich**

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.