

# 信迪利单抗转化治疗微卫星不稳定型III期结肠癌1例个案报道及文献复习

闫敏\*, 于丽, 何信佳, 赵园园#

青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月17日

## 摘要

既往研究表明, 错配修复基因缺陷或微卫星不稳定型(dMMR/MSI-H)的晚期结直肠癌对传统化疗的反应较差。细胞程序性死亡受体(programmed death receptor 1, PD-1)/程序性死亡配体(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路阻断剂已成为这类肿瘤的有效治疗方法。我们报道一例III期dMMR/MSI-H结肠癌患者, 接受了化疗联合信迪利单抗的转化治疗后顺利完成手术, 并获得了MPR (病理性主要缓解, 残余存活肿瘤  $\leq 10\%$ )。

## 关键词

转化治疗, 结直肠癌, 免疫治疗, 信迪利单抗, 微卫星高度不稳定型

# Conversion Therapy with Sintilimab for dMMR/MSI-H Stage III Colon Cancer: A Case Report and Literature Review

Min Yan\*, Li Yu, Xinjia He, Yuanyuan Zhao#

Department of Oncology Radiotherapy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Previous studies have shown that advanced colorectal cancer with mismatch repair gene defect or

\*第一作者。

#通讯作者 Email: 18661807696@163.com

文章引用: 闫敏, 于丽, 何信佳, 赵园园. 信迪利单抗转化治疗微卫星不稳定型 III 期结肠癌 1 例个案报道及文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2142-2147. DOI: 10.12677/acm.2023.132300

microsatellite instability (dMMR/MSI-H) has poor response to traditional chemotherapy. Programmed death receptor (PD-1)/Programmed death ligand 1 (PD-L1) signal pathway blocker has become an effective therapy for this type of tumor. We report a patient with stage III dMMR/MSI-H colon cancer who successfully completed the operation after receiving chemotherapy combined with sintilimab conversion therapy and obtained MPR (pathological major response, residual survival tumor  $\leq 10\%$ ).

## Keywords

Conversion Therapy, Colorectal Cancer (CRC), Immunotherapy, Sintilimab, dMMR/MSI-H

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



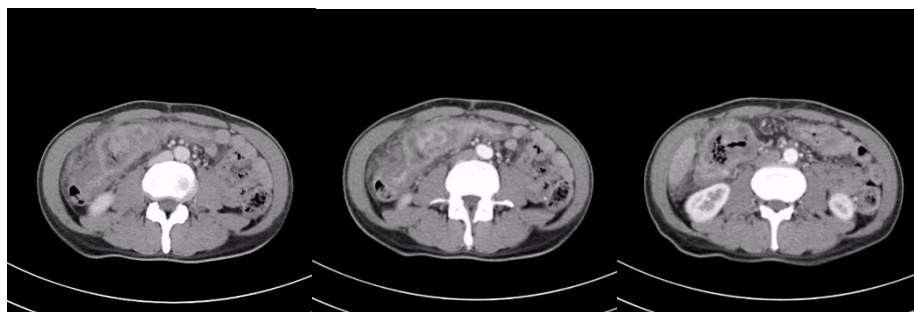
Open Access

## 1. 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在世界范围内癌症发病率和相关死亡率分别为第3位和第4位[1]。手术仍然是首选治疗方法,但对于诊断时潜在不可切除的结直肠癌患者,转化治疗是可行的选择。最佳的治疗方案应基于患者总体状况、肿瘤的病理、生物学特征以及手术方式[2]。大约15%的结直肠癌是错配修复缺陷或微卫星高度不稳定型(dMMR/MSI-H),然而,基于氟尿嘧啶的传统化疗并未显著提高该类患者的生存率[3]。目前,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已成为dMMR/MSI-H转移性结直肠癌的有效治疗策略。信迪利单抗作为一种国产重组全人源抗PD-1的单克隆抗体,目前正在中国进行多期临床试验,用于治疗各种实体瘤,如食管癌、黑色素瘤和非小细胞肺癌[4]。

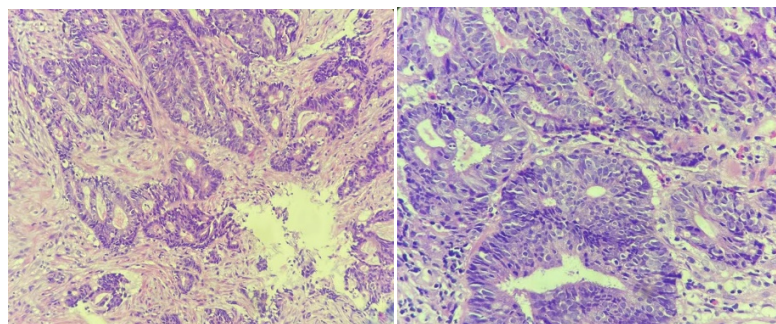
## 2. 病例资料

患者徐某,男,49岁,因“腹痛、乏力1月余”于2020年12月就诊。既往史无特殊。无吸烟及饮酒史,无特殊药物服用史,无肿瘤遗传家族史。完善腹部强化CT示:升结肠浆膜浸润,考虑结肠癌(见图1)。肠镜检查显示升结肠有一肿物,病理示:腺癌(见图2)。癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA19-9)水平均在正常范围。血常规示:血红蛋白:85 g/l,其余血、生化常规等无明显异常,查体:腹软,未触及异常肿块。根据AJCC/UICC第8版分期标准,他的病情分期为cT4aN2M0。考虑肿瘤体积大且侵犯周围淋巴结,根治性切除术困难大。我们为患者组织了肿瘤内科、胃肠外科、放射科的多学科会诊。结合患者青壮年、肿瘤无远处转移、一般状况良好等因素,会诊建议先行转化治疗,待肿瘤退缩后行手术切除。2020-12-17、2021-1-7给予1-2周期XELOX方案化疗,2021-1-19复查CT示病变较前无明显变化。2021-1-27、2021-2-20予以2周期XELOX联合贝伐珠单抗治疗。此时患者行肠癌基因检测示:KRAS、NRAS、BRAF均为野生型,高度微卫星不稳定型(MSI-H),PD-L1阴性。2021-03-09复查腹部CT示:结肠肝曲壁不均匀增厚,周围间隙密度增高,可见多发小结节影,较前变化不大。病情评估:SD(见图3)。患者转化治疗效果不明显,与患者及家属沟通并于2021-3-16始予以信迪利单抗联合伊立替康、雷替曲塞治疗6周期,2021-8复查CT示:肿瘤较前缩小,疗效评估:PR(见图4)。然而,2021-9完善术前CT示:肿块周围淋巴结较前增多(见图5)。2021-9-13于全麻下行“根治性右半结肠切除术(D3, CME)+肠粘连松解术”,术中见:末端回肠扩张显著,回结肠系膜及阑尾周围可见大量肿大融合淋巴结,最大约



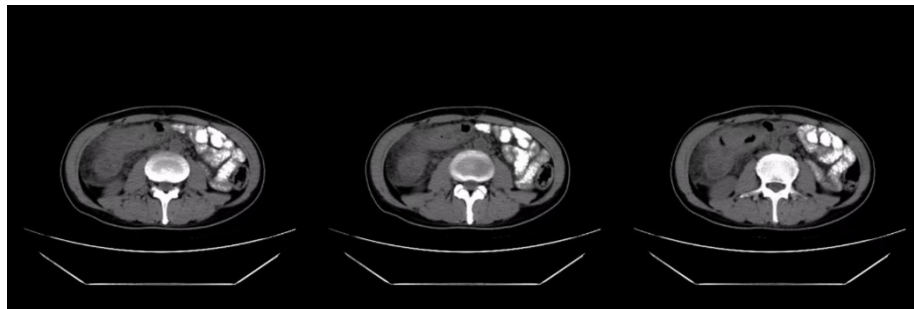
**Figure 1.** On December 7, 2020, CT of the upper abdomen revealed colon and hepatic flexure colon cancer with peripheral infiltration

**图 1.** 2020 年 12 月 7 日上腹部 CT 显示：结肠肝曲结肠癌并周围浸润



**Figure 2.** Colonoscopy pathology revealed adenocarcinoma

**图 2.** 肠镜病理显示：腺癌



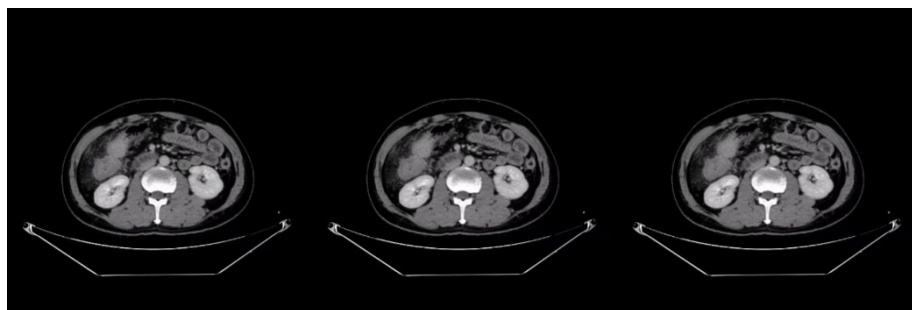
**Figure 3.** On March 9, 2021, upper abdominal CT showed colon cancer with surrounding infiltration, with no significant changes compared with the previous one

**图 3.** 2021 年 3 月 9 日上腹部 CT 显示：结肠癌并周围浸润，较前变化不明显



**Figure 4.** On August 10, 2021, upper abdominal CT showed colon cancer with multiple peripheral lymph node metastases, which was better than before

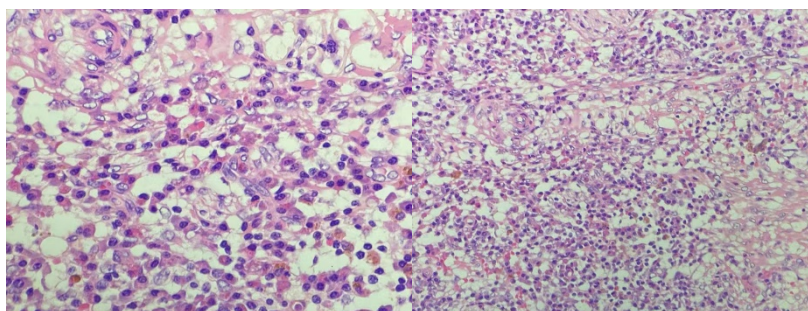
**图 4.** 2021 年 8 月 10 日上腹部 CT 显示：结肠癌伴周围多发淋巴结转移，较前好转



**Figure 5.** On September 10, 2021, an upper abdominal CT showed a slightly more advanced colon cancer

**图 5.** 2021 年 9 月 10 日上腹部 CT 显示：结肠癌较前略进展

1 × 1.5 cm, 肿瘤位于结肠肝曲, 大小约 8 × 6 cm, 侵及浆膜, 肠管肿胀。术后病理示: 1、(右半结肠)肠粘膜溃疡形成伴炎性肉芽组织增生, 大量浆细胞及淋巴细胞浸润, 残留小灶中分化腺癌(直径约 0.6 cm), 考虑治疗后改变(TRG 1 级, 中度反应), 未累及回肠切缘及结肠切缘, 网膜组织未见癌累及; 肠周淋巴结内未见癌转移(0/15)。肿瘤出芽: Bd2 级, 中级别出芽。病理学分期: ypT2N0Mx (见图 6)。免疫组化示: MLH1 (-), PMS2 (-), MSH2 (+), MSH6 (+), 提示微卫星不稳定, 分子检测结果: HER2 (0), S100 示神经侵犯(-), CD31 及 D2-40 示脉管癌栓(-), Ki-67 (+, 约 80%), PD-L1-22C3 (CPS 约 10), CD8 (+, 约 10%), CKpan (+)。特殊染色: 弹力纤维染色示厚壁血管侵犯(-)。术后于 2021-10-11 始继续信迪利单抗治疗, 目前已完成 22 周期, 患者对药物耐受性良好, 无 III 级及以上免疫相关不良反应发生。



**Figure 6.** Postoperative pathology: intestinal mucosa ulcer formation (right half colon) accompanied by inflammatory granulation tissue hyperplasia, a large number of plasma cells and lymphocytes infiltrated, residual small focal moderately differentiated adenocarcinoma (diameter about 0.6 cm), which was considered to be changed after treatment

**图 6.** 术后病理: (右半结肠)肠粘膜溃疡形成伴炎性肉芽组织增生, 大量浆细胞及淋巴细胞浸润, 残留小灶中分化腺癌(直径约 0.6 cm), 考虑治疗后改变

### 3. 讨论

MMR 修复系统是根据 DNA 修复基因 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、PMS1、MSH1 纠正不匹配或错误的碱基。当这些基因中的一个或多个有缺陷时, 这种修复机制将失效。这些错误的碱基将永久地整合到 DNA 中, 形成微卫星序列。因此, dMMR/MSI-H 肿瘤是由 DNA 修复系统缺陷引起的高水平微卫星序列不稳定性的肿瘤[5]。由于 DNA 错配修复系统的损伤, 肿瘤具有更高频率的突变相关抗原, 显著刺激了巨噬细胞和淋巴细胞的浸润。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)组成表明, dMMR/MSI-H 肿瘤中细胞毒性 T 细胞、Th1、Th2、CD8+ T 和 B 细胞及巨噬细胞的表达高于 pMMR/MSI-H 肿瘤。免疫细胞的广泛浸润使 dMMR/MSI-H 肿瘤对免疫治疗有更高的反应率[6]。近年来, 免疫检查点抑制剂在治疗



dMMR/MSI-H 结直肠癌中的应用已从二、三线发展到一线。Chalabi 等人的 NICHE 研究显示, 在 20 名局部晚期 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者中, 应用纳武利尤单抗(抗 PD-1 人源化单克隆抗体)联合依匹木单抗(抗 CTLA-4 人源化单克隆抗体)治疗的病理应答率达到 100%, 并且 60% 的患者实现了病理性完全缓解(pCR) [7]。该研究为免疫检查点抑制剂作为新辅助治疗 dMMR/MSI-H 结直肠癌提供了基础。由于 dMMR/MSI-H 状态在预测肿瘤免疫应答效力中的重要性, NCCN 指南(V1.2021)建议所有被诊断为结直肠癌的患者中使用聚合酶链检测 MSI 状态[8], 反观我们的病例, 在确诊时应予以患者 MSI 状态检测以便及时开启免疫治疗。

2020 年, 中国国家医药产品管理局(NMPA)批准信迪利单抗用于治疗复发性或难治性霍奇金淋巴瘤, 与纳武利尤单抗和帕博利珠单抗(抗 PD-1 的单克隆抗体)相比, 它显示出相当的抗癌功效, 且更安全, 更具经济效益[9]。先前的研究表明, 抗 PD-1 治疗在 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌中的有效率仅为 32%~53% [10]。肿瘤浸润淋巴细胞表达的 PD-1 与配体 PD-L1 结合, 导致免疫细胞功能障碍, 尤其效应 T 细胞。阻断 PD-1/PD-L1 轴可以恢复 T 细胞的正常作用并重新激活免疫。因此, 扩大免疫药物疗效的策略可能涉及与诱导 T 细胞功能的治疗相结合。与早期认为化疗本身具有免疫抑制作用的假设不同, 细胞毒性药物能够诱导细胞坏死和凋亡, 释放新抗原并激活细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL) [11]。在目前提供的病例中, 我们最初建议患者选择 FOLFIRI 方案与信迪利单抗联合使用。然而, 由于经济原因, 患者拒绝接受外周静脉插管; 因此, 我们氟尿嘧啶替换为雷替曲塞。作为喜树碱的衍生物, 伊立替康是治疗结直肠癌的一线药物。它可以减少肿瘤细胞的免疫原性细胞死亡(ICD)并上调肿瘤特异性抗原。在一项早期研究中, Melichar 等人报告称, 伊立替康治疗后, 淋巴细胞减少症患者的基线 CD4/CD8 细胞数量增加[12]。以 CD4、CD25 和 Foxp3 表达为特征的 Treg 抑制有效反应的发展, 尤其是对肿瘤或感染性病原体的反应。肿瘤组织中的 Treg 浸润通常与不良临床结果相关[13]。在癌症患者中, VEGF-A 表达与肿瘤内 Tregs 水平呈正相关。VEGF-A 通过诱导未成熟的树突状细胞(DC)数量促进 Treg 分化, 此外, VEGF-A 通过与 VEGFR2 结合直接调节 TME 中 Treg 的募集, 进而刺激 Treg 增殖, 增强免疫抑制功能[14]。因此, 贝伐单抗作为一种抗血管生成的靶向药物, 能够阻断 VEGF-VEGFR 通路, 进而降低机体 Treg 水平, 建立免疫许可的肿瘤微环境[15]。

本病例中患者对免疫治疗联合化疗有深刻的反应, 并且耐受性良好。但仍有一个问题需要探索, 9 月 CT 复查显示肿块周围淋巴结较上次 CT 增多。但最终的病理结果显示肿瘤直径仅约 0.6 cm, 被大量浆细胞及淋巴细胞浸润, 达到 MPR (病理性主要缓解, 残余存活肿瘤 $\leq$ 10%) [16]。这种迹象认为是假性进展(PSPD)。PSPD 的原因可能是免疫检查点抑制剂使肿瘤部位聚集大量免疫相关细胞, 从而增加了肿瘤体积[17]。PSPD 的发生频率较低, 根据癌症和药物类型而不同, 但不超过 15%。Colle 等人的研究表明, 在应用免疫药物治疗 dMMR/MSI-H 转移性结直肠癌时, PSPD 的发生率约为 10%。发生 PSPD 的患者 2 年的无病生存率和总生存率分别为 70% 和 75%, 这表明 PSPD 是 ICI 敏感性的预测标志[18]。但是, 目前的成像技术无法区分假性进展和真实的肿瘤进展; 因此, 临床医生评估免疫治疗疗效时应考虑多种因素, 如实验室指标和临床症状、体征, 以避免过早停止有效药物或继续使用无效或有毒药物而延误治疗。

#### 4. 结论

综上所述, 我们报告了一例 dMMR/MSI-H 晚期的结肠癌患者, 在化疗、免疫治疗后顺利完成手术, 至今未出现病情复发。本病例为这类患者提供了更多治疗选择。然而手术前免疫治疗的最佳持续时间、免疫治疗期间假性进展的管理等问题仍需更多的临床实验深入研究。

#### 参考文献

- [1] Ferlay, J., *et al.* (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in

- GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [2] Marino, D., *et al.* (2014) Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: An Individualized Approach to Conversion Therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **92**, 218-226. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.05.010>
- [3] Benatti, P., *et al.* (2005) Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *Clinical Cancer Research*, **11**, 8332-8340. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1030>
- [4] Hoy, S. (2019) Sintilimab: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 341-346. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1066-z>
- [5] Lichtenstern, C.R., Ngu, R.K. and Shalapour, S. (2020) Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*, **9**, 618. <https://doi.org/10.3390/cells9030618>
- [6] Ganesh, K., *et al.* (2019) Immunotherapy in Colorectal Cancer: Rationale, Challenges and Potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 361-375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>
- [7] Chalabi, M., *et al.* (2020) Neoadjuvant Immunotherapy Leads to Pathological Responses in MMR-Proficient and MMR-Deficient Early-Stage Colon Cancers. *Nature Medicine*, **26**, 566-576. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8>
- [8] Benson, A.B., *et al.* (2021) Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 329-359.
- [9] Zhang, L., *et al.* (2020) Sintilimab: A Promising Anti-Tumor PD-1 Antibody. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 594558. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.594558>
- [10] Liu, D.X., *et al.* (2020) PD-1 Blockade in Neoadjuvant Setting of DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer. *Oncoimmunology*, **9**, Article ID: 1711650.
- [11] Wu, J. and Waxman, D.J. (2018) Immunogenic Chemotherapy: Dose and Schedule Dependence and Combination with Immunotherapy. *Cancer Letters*, **419**, 210-221. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>
- [12] Melichar, B., Touskova, M. and Vesely, P. (2002) Effect of Irinotecan on the Phenotype of Peripheral Blood Leukocyte Populations in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Hepatology*, **49**, 967-970.
- [13] Pere, H., *et al.* (2012) Comprehensive Analysis of Current Approaches to Inhibit Regulatory T Cells in Cancer. *Oncoimmunology*, **1**, 326-333. <https://doi.org/10.4161/onci.18852>
- [14] Zhao, Y., *et al.* (2022) VEGF/VEGFR-Targeted Therapy and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Targeting the Tumor Microenvironment. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 3845-3858. <https://doi.org/10.7150/ijbs.70958>
- [15] Terme, M., *et al.* (2013) VEGFA-VEGFR Pathway Blockade Inhibits Tumor-Induced Regulatory T-Cell Proliferation in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **73**, 539-549. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2325>
- [16] Tetzlaff, M.T., *et al.* (2018) Pathological Assessment of Resection Specimens after Neoadjuvant Therapy for Metastatic Melanoma. *Annals of Oncology*, **29**, 1861-1868. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy226>
- [17] Wang, Q., Gao, J. and Wu, X. (2018) Pseudoprogression and Hyperprogression after Checkpoint Blockade. *International Immunopharmacology*, **58**, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.018>
- [18] Colle, R., *et al.* (2021) Pseudoprogression in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *European Journal of Cancer*, **144**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.009>