

ИМУНОТЕРАПИЯ И ЕКСПРЕСИЯ НА PDL-1 ПРИ УРОТЕЛНИ КАРЦИНОМИ НА ПИКОЧЕН МЕХУР, МОРФОЛОГИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕЛАЦИЯ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Милена Гулинац^{1,2,3}

¹ Катедра по обща и клинична патология, МУ - Пловдив,

² Отделение по патология, УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив,

³ Отделение по патология, МБАЛ – Асеновград.

Бул. Васил Априлов 15А

4000 гр.Пловдив

e-mail: mgulinac@hotmail.com

РЕЗЮМЕ

Карциномът на пикочния мехур е едно от 10-те най-чести малигнени заболявания в света и е втората по честота неоплазма на уро-гениталната система, представляваща едно от най-големите предизвикателства пред СЗО с приблизително 429 000 новозаболели и 165 000 починали годишно.

Петгодишната преживяемост във всичките клинични стадии на заболяването остава едва 15 – 20%; средна преживяемост при пациенти с локално авансирани уротелни карциноми на пикочен мехур остава 9 -15 месеца. През последните години се наблюдава динамично развитие и въвеждане на противотуморна имуноterapia, имаща за цел стимулиране на собствената имунна система на пациента, даваща възможност за ефективно атакуване на раковите клетки. Имунохистохимично изследване с PDL-1, в съответствие със стандартни протоколи на съответните китове на имуностейнер, допринася за прецизен подбор на пациенти, показани за лечение с чекпойнт инхибитори. По данни от литературата, отчитането на имунохистохимичната експресия на PD-L1, се извършва чрез изчисляване на Combined Positive Score (CPS). През последните години се натрупаха редица експериментални данни отразени в англоезичната научна литература свързани с хипотези за онкологичните, химио- и имунотерапевтичните и проучвания при инвазивни и неинвазивни уротелни карциноми на пикочния мехур. Отчетени са статистически данни на база на прецизни клинични извадки и оценки на клинични отговори и преживяемост без прогресия след приложение на неoadювантна химиотерапия и противотуморна имуноterapia с чекпойнт инхибитори. Противотуморната имуноterapia с чекпойнт инхибитори поставя начало на нова ера в лечението на напредналите уротелни карциноми.

Ключови думи: уротелни карциноми; пикочен мехур; PDL-1; имуноterapia; чекпойнт инхибитори.

ВЪВЕДЕНИЕ

Уротелният карцином засяга три пъти по-често мъжкия пол. До 40-годишна възраст туморът се наблюдава много рядко. След 5-то десетилетие обаче заболяемостта нараства рязко (11). Усложненията, които причинява влошават качеството на живот на боледуващите от този тумор. Още през 1880 година е установено, че химичната канцерогенеза е съществен фактор за възникване на уротелния карцином. В Чили, Аржентина и Китай като рисков фактор за развитие на карцином на пикочен мехур се сочи и въздействието на арсена (5).

Други важни етиологични фактори за развитието на рака на пикочния мехур са инфекциите, водещи до локален възпалителен процес и последваща хиперплазия. Последната може да се окаже преканцероза, особено при съчетаване с метаплазия на епитела.

ОБСЪЖДАНЕ

Патоморфологичните особености на карциномите на пикочния мехур разкриват голяма хетерогеност с изразена тенденция за различна (дивергентна) диференциация. Това води до възникване на уротелни неоплазии със смесена хистологична характеристика. Някои от тези варианти имат особени морфологични белези и биват класифицирани като специфични хистологични подвидове, описани в класификацията на СЗО от 2016 (2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs) (1,9).

Най-често срещаният карцином на пикочния мехур е уротелният (преходноклетъчният) - в над 90% от случаите. Следват значително по-редките плоскоклетъчен карцином, аденокарцином, дребноклетъчен карцином и други (4). Уротелните карциноми от своя страна могат да бъдат да бъдат неинвазивни и инвазивни (СЗО-2016). Всичките хистологични варианти / с изключение на класическия папиларен переходноклетъчен карцином/ предполагат по-лоша прогноза и определят различен терапевтичен подход и клиничен изход. Статистически при около 70% от заболялите по време на диагнозата карциномът е неинвазивен, а при 30- 40 % от пациентите се установява инвазия на тумора в стената на пикочния мехур.

През последните години се натрупаха редица експериментални данни отразени в англоезичната научна литература свързани с хипотези за онкологичните, химиотерапевтичните и имунотерапевтичните проучвания при инвазивни и неинвазивни уротелни карциноми на пикочния мехур. Отчетени са статистически данни на база на прецизни клинични извадки и оценки на клинични отговори и преживяемост без прогресия след приложение на неoadювантна химиотерапия и противотуморна имунотерапия (чекпойнт инхибитори/checkpoint inhibitors).

Още от 1970 година насам златният стандарт в лечение на неинвазивни уротелни карциноми на пикочен мехур са трансуретрална резекция на пикочен мехур с последваща интравезикална химиотерапия (platinum based chemotherapy). От 1990 година терапевтичният подход включва комбинирано приложение на methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin (2). Възможна терапевтична медикация предотвратяваща рецидивите на заболяването е и интравезикалната имунотерапия – най-често се използват Bacillus Calmette-Gurin (BCG).

През последните години се наблюдава динамично развитие и въвеждане на противотуморна имунотерапия, имаща за цел стимулиране на собствената имунна система на пациента, даваща възможност за ефективно атакуване на раковите клетки. Противотуморната имунотерапия с чекпойнт инхибитори поставя начало на нова ера в лечението на напредналите уротелни карциноми (6,7).

В процеса на онкогенезата раковите клетки повлияват негативно и подтискат имунната система и по този начин не позволяват пълноценен имуноен отговор. Един от механизмите, който използват раковите клетки е взаимодействието между протеина за програмирана клетъчна смърт PD-1 и неговия лиганд PDL-1. PD-1 представлява трансмембранен протеин който се експресира от клетките на имунната система - активираните Т-лимфоцити, В-лимфоцити, моноцити, НК-клетки и макрофаги, но и от различни видове туморните клетки (2,10). Взаимодействието между PD-1 и PDL-1 има регулаторна функция и при нормални условия води до инхибиране на активността на Т-лимфоцитите и предпазва организма от свръхактивност на имунната система и съдейства

за изграждане на имунотолерантност. PD-1 е добре известен инхибиторен рецептор, експресиран от Т-клетките, който веднъж свързан с неговите лиганди PDL-1 или PDL-2 води до подтискане и редуция на Т-клетъчна пролиферация и продуциране и активиране на цитокини (10). Експресията на PD-L1 от туморните клетки води до инхибиране на цитотоксичните Т-лимфоцити в тумора и до блокиране на ефективния противотуморен имунен отговор. В опити да бъде възстановен ефективен противотуморен имунен отговор се правят опити целящи разработка и въвеждане на чекпойнт инхибитори – медикаменти, които блокират взаимодействието между PD-1 и PDL-1, водейки до възстановяване на пълноценен противотуморен имунен отговор и ефективно разпознаване и унищожаване на туморните клетки.



Тази концепция води начало от 2016 година, когато американската агенция отговорна за разрешаване на използване на медикаменти (United States Food and Drug Administration, FDA) одобряват чекпойнт инхибиторите: Atelozolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab и Pembrolizumab за лечение на пациенти с инвазивен (локално авансирал) уротелен карцином (7).

По данни от литературата, отчитането на имунохистохимичната експресия на PDL-1, се извършва чрез изчисляване на Combined Positive Score (CPS). Последният се определя като брой на PD-L1 положителни туморни клетки, лимфоцити и макрофаги, разделен на общия брой витални туморни клетки и умножени по 100. Показателите се отнасят в две категории: CPS < 100 / отрицателна експресия /; CPS > 100 / положителна експресия /.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интересът към противотуморна имунотерпия и чекпойнт инхибитори с цел лечение на малигнен процес в различни клинични стадии, нараства все повече. Вече има данни за възможност за въздействие при редица други неоплазми – меланом, недребноклетъчни карциноми на бял дроб, карциноми на глава и шия, бъбречноклетъчен карцином и лимфом на Ходжкин (8).

Докладваните в литературни данни за повлияването от таргетна терапията с чекпойнт инхибитори при инвазивни уротелни карциноми на пикочен мехур са недостатъчни. Това прави преценката да ефекта на тези медикаменти голямо предизвикателство за в бъдеще, както за патолозите така и за онколозите. Повечето от половината случаи на пациенти с локално авансирал и метастатичен уротелен карцином са

противопоказани за химиотерапия/ цисплатин/, най-често поради напредналата възраст, сърдечно-съдови заболявания и нарушена бъбречна функция (7). Pembrolizumab и Atezolizumab са средство на избор при тези пациенти. През 2017 година, FDA определя Atezolizumab като основно терапевтично средство за лечение на пациенти с инвазивни и неинвазивни уротелни карциноми, противопоказани за химиотерапия (7). Според докладите в литературни данни, експресията на PDL-1 при инвазивни уротелни карциноми на пикочен мехур, преди неoadjuвантната терапия, е послаба и тя представлява предиктивен фактор за общата преживяемост, без рецидиви.

Литературни източници:

1. Antonio Lopez-Beltran ^aLiang Cheng ^bMaria R. Raspollini ^cRita Canas Marques ^dMarina Scarpelli ^eAlessia Cimadamore ^eSilvia Gasparrini ^eRodolfo Montironi ^e Variants of Bladder Cancer: The Pathologist's Point of View, European Urology Supplements Volume 16, Issue 12, December 2017, Pages 210-222
2. Ahmet Murat Aydin,^{1,*} Solomon L Woldu,^{1,*} Ryan C Hutchinson,¹ Martin Boegemann,² Aditya Bagrodia,¹ Yair Lotan,¹ Vitaly Margulis,¹ and Laura-Maria Krabbe^{1,2} Spotlight on atezolizumab and its potential in the treatment of advanced urothelial bladder cancer, Onco Targets Ther. 2017; 10: 1487–1502. Published online 2017 Mar 9. doi: [10.2147/OTT.S109453](https://doi.org/10.2147/OTT.S109453)
3. Andrew S. McDaniel^{a,†}, Ajjai Alva^{b,c,†} Tianyu Zhan^d Hong Xiao^{a,e} Xuhong Cao^{a,e,f} Amy Gursky^g Javed Siddiqui^{a,e,f} Arul M. Chinnaiyan^{a,c,e,f,g}, Hui Jiang^d, Cheryl T. Lee^{c,g}, Rohit Mehra^{a,c,e} Expression of PDL1 (B7-H1) Before and After Neoadjuvant Chemotherapy in Urothelial Carcinoma, PlumX Metrics DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.03.004>
4. Carneiro BA¹, Meeks JJ², Kuzel TM³, Scaranti M⁴, Abdulkadir SA², Giles FJ⁵. Emerging therapeutic targets in bladder cancer. Cancer Treat Rev. 2015 Feb;41(2):170-8. doi: [10.1016/j.ctrv.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.11.003). Epub 2014 Nov 24.
5. Cohen SM¹, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992 Aug;19(3):421-8.
6. Dharmesh Gopalakrishnan,¹ Vadim S Koshkin,² Moshe C Ornstein,² Athanasios Papatsoris,³ and Petros Grivas^{2,4} Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: recent updates and future outlook Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 1019–1040. Published online 2018 Jun 5. doi: [10.2147/TCRM.S158753](https://doi.org/10.2147/TCRM.S158753)
7. Irene Resch · Shahrokh F. Shariat · Kilian M. Gust PD-1 and PD-L1 inhibitors after platinum-based chemotherapy or in first-line therapy in cisplatin-ineligible patients Dramatic improvement of prognosis and overall survival after decades of hopelessness in patients with metastatic urothelial cancer, March 2018 memo - Magazine of European Medical Oncology 11(17) DOI: [10.1007/s12254-018-0396-y](https://doi.org/10.1007/s12254-018-0396-y)
8. Felsenstein KM^{1,2,3,4}, Theodorescu D¹. Precision medicine for urothelial bladder cancer: update on tumour genomics and immunotherapy. Nat Rev Urol. 2018 Feb;15(2):92-111. doi: [10.1038/nrurol.2017.179](https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.179). Epub 2017 Nov 14.
9. Moch H¹, Cubilla AL², Humphrey PA³, Reuter VE⁴, Ulbright TM⁵. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile.
10. Min yuen Teo, Jonathan E. Rosenberg, Nivolumab for the treatment of urothelial cancers, January 2018 Expert Review of Anticancer Therapy 18(3) DOI: [10.1080/14737140.2018.1432357](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1432357)

11. О. Антонова¹ и В. Белчева². СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ПИКОЧЕН МЕХУР, ГОДИШНИК ПО БОЛНИЧНА ФАРМАЦИЯ I, 2015, № 1