

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-41-48

**Цитирование:** 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

## ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г.Г. Хакимова<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1,2</sup>, Г.А. Хакимов<sup>3,4</sup>

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

2. ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

3. Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

4. Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан

**Резюме:** Синдром Линча (СЛ), возникающий в результате нарушений репарации неспаренных оснований ДНК, характеризуется повышенным риском развития рака толстой кишки, эндометрия и мочевыводящих путей. Независимо от типа опухоли, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) была одобрена для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими опухолями с нарушением системы репарации ДНК (dMMR), что может быть опцией для лечения пациентов с СЛ. В статье описывается клиническое наблюдение пациентки с герминальной мутацией MLH1 и с первично-множественными злокачественными образованиями ободочной кишки, получавшей лечение ниволумабом в течение 26 месяцев. Это наблюдение демонстрирует успех иммунотерапии после 6 линий химиотерапии, подразумевая потенциальный контроль опухолевого роста у пациентов с СЛ.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, рак толстой кишки, микросателлитная нестабильность, анти-PD-1-моноклональные антитела, ниволумаб, пембролизумаб.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром Линча — высокопенетрантный аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром, ассоциированный с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта, в первую очередь рака толстой кишки (РТК), а также рака эндометрия у женщин [1]. Ежегодно в мире диагностируется около 36–60 тыс. случаев РТК, ассоциированных с СЛ [2]. По данным популяционных исследований, СЛ диагностируют в 1 из 35 вновь зарегистрированных случаев РТК [3]. Окончательный диагноз СЛ основан на выявлении герминальных мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), главным образом, генов MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6. Дефекты белков системы MMR обычно приводят к накоплению генетических ошибок во время репликации ДНК, что отражается в виде высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) генома [4].

Ниволумаб — антитело против рецептора запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) — демонстрирует эффективность при опухолях с MSI-H или с дефицитом системы MMR (dMMR). В настоящее время иммунотерапия является вариантом выбора у пациентов с метастатическим КРР с MSI, начиная со второй линии терапии, а также, по последним данным, может применяться у пациентов

и в первой линии [5,6]. Так как высокий уровень микросателлитной нестабильности выявляется у 20–15% пациентов с локализованным раком толстой кишки, а при с метастатическом — только у 2–4% [7], возможно, в будущем, иммунотерапия будет назначаться и при ранних стадиях рака толстой кишки.

Представляем клиническое наблюдение больной первично-множественным злокачественным образованием ободочной кишки с синдромом Линча.

Пациентка 1940 г. р., в апреле 2013 г. поступила в Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии с рецидивом рака ободочной кишки в брюшной полости. Из анамнеза: первично-множественный метастатический рак ободочной кишки. Состояние после правосторонней гемиколэктомии в 1980 г. Рак сигмовидной кишки, состояние после резекции сигмовидной кишки с формированием анастомоза в 2008 г. Осложнение: перфорация дивертикула дистальнее анастомоза, перитонит, по поводу чего была выполнена операция Гартмана. Рак нисходящей ободочной кишки. Состояние после резекции ободочной кишки в 2010 г. Рецидив в ложе удаленной опухоли от ноября 2012 г. Гистологическое заключение: аденокарцинома, G2. Иммуногистохимическое заключение: мутаций KRAS, NRAS, BRAF не выявлено. Молекуляр-

## Клинические случаи

**Первично-множественный метакхронный рак ободочной кишки**

09.04.2013 г

II-линия FOLFIRI (9 курсов)  
Бевацизумаб (с 5 курсом)  
Капецитабин (8 мес.)РЭА – 11нг/мл (10.04.2013 г.)  
РЭА – 2,04нг/мл, СА19.9 – 8,29 Е/мл (15.08.2013 г.)**Прогрессирование**III-линия FOLFIRI (14 курсов)  
+ Цетуксимаб (+ 13 мес.)КТ ОБП – рост очагов по брюшине.  
Рост рецидивной опухоли.  
РЭА – 11,55 нг/мл, СА19.9 – 18,82 Е/мл (08.04.2014г.)  
РЭА – 0,64нг/мл, СА19.9 – 5,2 Е/мл (04.10.2014г.)**Прогрессирование**IV-линия FOLFIRI (11 курсов)  
+ Цетуксимаб (+ 13 мес.)КТ ОБП – рост очагов по брюшине.  
Рост рецидивной опухоли.  
РЭА – 5,02 нг/мл, СА19.9 – 12,73 Е/мл (03.11.2015г.)**Прогрессирование**V-линия FOLFOX (12 курсов)  
+ Бевацизумаб (+9 мес.)КТ ОБП – рост рецидивной опухоли.  
Частичная кишечная непроходимость.  
РЭА – 18,48 нг/мл (12.08.2016г.)  
РЭА – 2,7 нг/мл (22.01.2017г.)**Прогрессирование**VI- линия FOLFIRI (10 курсов)  
+ ЦетуксимабКТ ОБП – частичная кишечная непроходимость.  
РЭА – 18,4 нг/мл (28.10.2017г.)**Прогрессирование**

VI-линия (Ниволумаб)

КТ ОБП – рост рецидивной опухоли.  
Болевой синдром.  
РЭА – 8,98 нг/мл, СА19.9 – 13,26 Е/мл (17.04.2018г.)**Медиана наблюдения 26 мес.****Рисунок 1.** Схема лечения пациентки раком толстой кишки с СЛ.

но-генетическое исследование: в гене MLH1 обнаружена герминальная мутация с1896+1G > C. Состояние после комбинированного лечения. По месту жительства проведено 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX и хирургическое лечение в объеме удаления опухоли с резекцией передней брюшной стенки, краевой резекцией V сегмента печени, холецистэктомии, резекции нижней горизонтальной ветви 12-перстной кишки, резекции головки поджелудочной железы (ПЖЖ), антропилорической резекции желудка с формированием анастомоза по Ру. Рецидив от февраля 2013 г. (7,8x5,4 см, между передней брюшной стенкой, краем печени). Состояние после эксплоративной лапаротомии от марта 2013 г. (конгломерат петель тонкой кишки с метастазом 5 см в проекции ложа желчного пузыря, фиксированным к головке ПЖЖ и краю печени).

09.04.2013 г. пациентка обратилась в Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, где с учетом объема хирургического лечения начата химиотерапия 2 линии по схеме FOLFIRI. С 21.05.2013 г. по 01.08.2013 г. были проведены 4–9 курсы химиотерапии с добавлением Бевацизумаба с 5 курса (06.2013 г.). С 08.2013 г. по 03.2014 г. проводилось лечение тутатином и Бевацизумабом по месту жительства. Прогрессирование от 04.2014 г. С 08.04.2014 г. по 01.10.2014 г. проведено 14 курсов ХТ 3 линии по схеме FOLFIRI + Цетуксимаб. Продолжение лечения Цетуксимабом до 11.2015 г. (13 мес.). Прогрессирование от 11.2015 г. Учитывая эффективность и длительность ремиссии на ХТ по схеме FOLFIRI, решено провести 4 линию лечения в прежнем объеме: FOLFIRI + Цетуксимаб. С 03.12.2015 г. по 25.04.2016 г. проведено 11 курсов ХТ и лечение Цетуксимабом до 08.2016 г. в монорежиме. Прогрессирование от 08.2016 г. С 18.08.2016 г. по 18.01.2017 г. проведено 12 курсов ХТ 5 линии по схеме FOLFOX + Бевацизумаб. Прогрессирование от 10.2017 г. С 02.11.2017 г. по 29.03.2018 г. проведено 10 курсов ХТ 6 линии по схеме FOLFIRI + Цетуксимаб. Прогрессирование от 03.2018 г. По решению консилиума, учитывая число ранее проведенных линий терапии, наличия синдрома Линча, предрасполагающих высокую эффективность иммунотерапии, рекомендовано применение анти-PD1-терапии (Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 недели либо Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели). С марта 2018 г. по настоящее время пациентка находится на иммунотерапии Ниволумабом 180 мг в/в каждые 2 недели. Данных за рецидив и наличие метастазов от 15.05.2020 г. не получено (период наблюдения — 26 месяцев). Состояние пациентки удовлетворительное, ECOG-2 (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

РТК остается одним из самых распространенных онкологических процессов, где постановка диагноза генетической предрасположенности к нему предоставляет возможности для прицельного лечения, раннего выявления,

а также предотвращения последующих онкологических заболеваний у пациентов и их родственников из группы риска. Показано, что осуществление рутинного скрининга опухолей РТК на дефицит MMR улучшает выявление синдрома Линча за пределами, ограниченными критериями наследственности [8].

В целом, наследственный неполипозный рак толстой кишки можно условно разделить на 2 группы: вариант с микросателлитной нестабильностью и герминальными мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) и наследственный рак с интактной системой репарации, т. е. с отсутствием MSI [9]. В 1-ю группу входят СЛ и синдром конститутивного дефицита в системе репарации (биаллельная герминальная инактивация генов системы MMR). Вторая группа включает синдром, ассоциированный с мутациями в генах POLE, POLD1, и семейный колоректальный рак типа X (СКРТХ). Подтверждение генетического диагноза позволяет определить стратегию клинического наблюдения и профилактики, лечения и прогнозирования течения заболевания у больных наследственным неполипозным раком толстой кишки и их родственников.

У большинства больных с нарушением в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК, таких как MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, мутации были обнаружены в генах MLH1 и MSH2 [10–17]. Для поиска СЛ необходимо оценивать пациентов с колоректальным раком на соответствие Амстердамским критериям [18], и MSI является отличительной чертой большинства онкологических заболеваний, связанных с СЛ и также определяет чувствительность опухоли к ИКТ. Опухоли с MSI-H характеризуются благоприятным прогнозом при ранних стадиях, что приводит к значимому снижению частоты идентификации MSI-H у больных с диссеминацией заболевания. В связи с этим, вероятность обнаружить MSI-H при IV стадии составляет около 6% при раке эндометрия и 2–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [19]. В анализе базы данных ACCENT, включавшей 7 рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии, была изучена выживаемость после прогрессирования 2630 пациентов с исходной III стадией заболевания. Пациенты с MSI-H характеризовались лучшими показателями выживаемости вне зависимости от наличия или отсутствия мутации BRAF [21]. В то же время прогностическое значение MSI-H при IV стадии заболевания у больных РТК остается противоречивым. В совместном анализе 4 рандомизированных исследований (CAIRO, CAIRO2, COIN, FOCUS) больные с MSI-H характеризовались худшей ОВ (HR 1,33). Однако после исключения пациентов с mutBRAF (34% больных в группе MSI), являющегося известным негативным прогностическим фактором, достоверные различия в показателях выживаемости между wtBRAF/MSI-H и wtBRAF/MSS группами были потеряны [20]. Предиктивное значение MSI-H в выборе таргетной терапии у пациентов с распространенным РТК было продемонстрировано в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение

## Клинические случаи

в первой линии терапии режимов FOLFOX/FOLFIRI с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба). Оказалось, что у пациентов с MSI-H отмечалась достоверно большая ОВ в группе бевацизумаба (медиана 30 мес.) по сравнению с цетуксимабом (медиана 11,9 мес.), в то время как для MSS опухолей оба препарата были равноэффективными [22]. При этом, предиктивное значение MSI-H не зависело от локализации первичной опухоли (право- или левосторонняя).

У носителей мутаций MLH1 и MSH2, MSI-H выявляется в более 90% случаев РТК. Кроме того, более 90% мутаций, обнаруженных у членов семьи больных с СЛ, были в генах MLH1 или MSH2 [23–26]. У данной пациентки, ИГХ-исследование выявило потерю экспрессии белка MLH1, что подразумевает наличие dMMR.

Другие ЗНО, встречающиеся в составе СЛ, а также риски их развития представлены в табл. 1.

Рак толстой кишки как компонент СЛ характеризуется рядом клинико-морфологических особенностей [1,9,27,28]:

- средний возраст манифестации РТК составляет 45–50 лет;
- тенденция к правосторонней локализации опухолевого очага (в более молодом возрасте — поражение дистальных отделов ободочной и прямой кишки);
- повышенный риск развития синхронных и метасинхронных ЗНО толстой кишки (16% и 41% соответственно к 10 и 20 годам наблюдения после диагностирования первичной опухоли);
- наличие единичных полипов толстой кишки (для СЛ нехарактерно множественное полипозное поражение, однако единичные полипы могут встречаться и появляться на протяжении жизни);
- морфологически Линч-ассоциированный РТК характеризуется вариабельной гистологической картиной: наряду с классическими аденокарциномами кишечного типа наблюдается высокая частота муцинозных адено-

карцином, медуллярного и перстневидноклеточного рака;

- высокий процент образований с низкой степенью дифференцировки;
- наличие муцинозного компонента и перстневидных клеток в опухоли;
- лимфоцитарная инфильтрация опухоли.

Совокупность анамнестических, клинических и морфологических данных позволяет на первичном этапе идентифицировать пациентов с формально-генетическим диагнозом СЛ.

Учитывая, что дефицит MMR является подтвержденным биомаркером для назначения иммунотерапии [19,36], после использования всего арсенала химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, фторурацил) и таргетных лекарств (бевацизумаб, цетуксимаб) пациентке назначена иммунотерапия ИКТ (Ниволумабом), отсутствие изменений рецидивной опухоли и имплантационных метастазов рассматривается как стабилизация заболевания. Можно привести результаты исследования с анти-PD-1 антителом пембролизумабом у двух групп больных химиорефрактерным раком различных локализаций — с MSI-H и MSS. Всего в исследование был включен 41 пациент с MSI-H опухолями, 10 из которых имели рак толстой кишки, и 21 больной — с MSS. Среди больных раком толстой кишки и MSI-H у 40% был отмечен объективный эффект на терапии пембролизумабом, еще у 50% — стабилизация. У 11 пациентов с синдромом Линча частота объективных ответов (ЧОО) составила 27%, в то время как у 6 больных с MSI-H опухолями не ассоциированных с СЛ, ЧОО составила 100%. В случае неизменной функции системы репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не был зарегистрирован объективный эффект и только у 2 (11%) отмечена стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но локализацией не в толстой

Таблица 1. Риск развития различных ЗНО в составе синдрома Линча (адаптировано из [27])

ЗНО	Общепопуляционный риск, %	MLH1/MSH2 [27, 28]		MSH6 [28, 29]		PMS2 [8]	
		Риск, %	Средний возраст манифестации, лет	Риск, %	Средний возраст манифестации, лет	Риск, %	Средний возраст манифестации, лет
Рак толстой кишки	4,5	52–82	44–61	10–22	54	15–20	61–66
Рак тела матки	2,7	25–60	48–62	16–26	55	15	49
Рак желудка	<1	8–13	56	≤3	63	+	70–78
Рак яичников	1,6	≤24 [31,32]	43–45	1 [31,32]	46	+	42
ЗНО гепатобилиарной системы	<1	1–4	50–57	н/д	н/д	+	н/д
ЗНО мочевыводящей системы	<1	1–7 [33]	54–60	<1	65	+	н/д
ЗНО тонкой кишки	<1	3–6	47–49	н/д	54	+	59
Опухоли головного мозга	<1	1–3	~50	н/д	н/д	+	45
Опухоли сальных желез	<1	1–9	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Опухоли поджелудочной железы	<1	1–6 [34]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

**Примечание:** ЗНО — злокачественное новообразование; н/д — нет данных; «+» — кумулятивный риск развития рака почки, рака желудка, рака яичников, рака тонкой кишки, рака мочеочника и ЗНО головного мозга составляет 6% к 70-летнему возрасту [35].

кишке, также была высокой и составила 71% (5/7) [35]. Такие результаты послужили предпосылкой инициации исследования II и III фаз с пембролизумабом (NCT02460198 [37] и NCT02563002 [38]) у больных метастатическим раком толстой кишки и дефицитом в системе репарации не спаренных оснований. Результаты данных исследований послужили основой для беспрецедентного в истории онкологии регистрации FDA препарата (пембролизумаба) в мае 2017 г. не по нозологическому принципу, а по типу молекулярного нарушения, а в дальнейшем и ниволюмаба при опухолях толстой кишки и MSI-H (в РФ одобрен с 2018 г.) [39]. Оба препарата блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PD-L1 и PD-L2, связывание которых приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессии Т-клеточной эффекторной функции. Соответственно, активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток (рис. 2). Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках указывает на то, что сигнальный путь PD-1 является одним из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [40].

В отличие от других опухолей ЖКТ, где анти-PD терапия применяется и при MSS фенотипе (рак желудка, рак пищевода, рак анального канала), при MSS РТК иммунотерапия оказалась неэффективной [41,42]. Самым большим исследованием, изучавшем иммунотерапию при MSI-H метастатическом РТК, явилось исследование CheckMate-142. Оно состояло из трех параллельных (нерандомизированных) рукавов: ниволюмаб 3 мг/кг каждые 2 недели (до прогрессирования) [43], ниволюмаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 недели (4 введения, далее монотерапия ниволюмаба до прогрессирования) [43], ниволюмаб 3 мг/кг каждые 2 недели + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недель (до прогрессирования) [44]. В первых двух когортах иммунотерапия применялась у ранее предлеченных пациентов — свыше двух линий химиотерапии уже получили 54% и 40% соответственно. Несмотря на это, объективный ответ в группе ниволюмаба удалась достичь у 31%, в течение 1 года без признаков прогрессирования оставалась половина пациентов. Добавление к ниволюмабу ипилимумаба позволило повысить частоту объективного ответа до 55%, а 1-годичную ВБП до 71%. Ценой этому, однако, явилось повышение частоты нежелательных явлений 3–4 степени, связанных с лечением, с 20% (обычной для монотерапии анти-PD антител) до 32%. В третьей когорте изучалась комбинация ниволюмаба с ипилимумабом в первой линии терапии, причем ипилимумаб применялся каждые 6 недель вместо обычных 3-недельных интервалов [44]. Уменьшение дозы ипилимумаба не привело к снижению эффективности по сравнению со стандартными дозами, однако позволило существенно редуцировать частоту нежелательных явлений 3–4 степени, связанных с лечением, до 16% — уровня, сравнимого с монотерапией анти-PD1 антителами. Высокая эффективность иммунотерапии послужила основой для

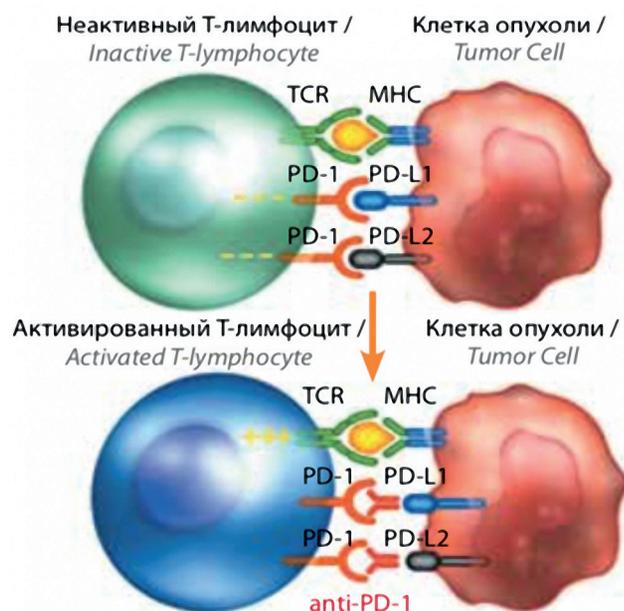


Рисунок 2. Механизм действия ниволюмаба.

TCR — рецептор Т-лимфоцитов; MHC — главный комплекс гистосовместимости.

проведения пилотного исследования, где пациенты с I–III стадиями резектабельного рака ободочной кишки получили 6 недель терапии комбинацией ниволюмаб + ипилимумаб, после чего были радикально прооперированы. У 4 из 7 пациентов с MSI-H был достигнут полный лечебный патоморфоз, у остальных 3 пациентов доля жизнеспособных опухолевых клеток не превышала 2%. При этом эффект реализовывался независимо от наличия синдрома Линча и мутации в гене BRAF [45]. В то же время у всех 8 больных с MSS опухолями отсутствовали признаки лечебного патоморфоза.

Известным фактором, предсказывающим чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, является мутационная нагрузка в опухоли (tumor mutational burden — TMB). Один из первых мета-анализов выявил четкую корреляцию между большей TMB и ЧОО при использовании монотерапии анти-PD1 или анти-PD-L1 антителами [46], частично подтвержденную и в более поздней работе: TMB ассоциировалась с лучшей выживаемостью на иммунотерапии при большинстве опухолей, за исключением рака молочной железы, глиом и рака почки [47]. К сожалению, в данных работах не был отдельно проанализирован статус MSI.

Таким образом, опухоли с MSI-H, имея достоверно большую TMB, могли и обуславливать часть большего успеха иммунотерапии в группе TMB-high. Значение TMB у пациентов с MSI-H было впервые проанализировано в небольшой ретроспективной работе, включившей 22 пациентов с MSI-H РТК, получавших пембролизумаб. За границу был взят уровень TMB 37–41 мутаций на мегабазу, разделивший пациентов в группы с TMB-high (13 больных имели более 41 мутаций) и TMB-low (9 больных в диапазоне от

## Клинические случаи

37 до 41 мутаций на мегабазу). ТМВ четко предсказывал эффективность иммунотерапии: 12-месячная ВБП составила 90% и 0% соответственно, а медиана ВБП не достигла и 2 месяцев [48]. Следовательно, полученные результаты о предиктивном значении ТМВ требуют подтверждения на больших когортах больных до того как это войдет в рутинную практику селекции больных [39].

Таким образом, у пациентов метастатическим РТК, MSI-H с синдромом Линча иммунотерапия является вариантом выбора, начиная со второй линии терапии, а также может применяться у пациентов, не подлежащих химиотерапии и в первой линии [5,6]. Возможными опциями являются комбинация ниволумаба и ипилимумаба (предпочтительнее), монотерапия ниволумабом или пембролизумабом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении злокачественных опухолей толстой кишки в рамках наследственных синдромов, особенности болезни помогают не только определиться с объемом хирургического вмешательства при ранних стадиях, но и определить прогноз болезни и потенциальную чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек при метастатическом заболевании. По частоте ответов приближаясь к эффективности таргетных препаратов, ингибиторы PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) обладают неоспоримым преимуществом, как возможностью длительного удержания достигнутых ответов, а также благоприятным профилем безопасности.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гулноз Г. Хакимова**, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: hgg\_doc@mail.ru

**Алексей А. Трякин**, д. м. н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Голиб А. Хакимов**, д. м. н., проф., директор Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра, заведующий курсом онкологии кафедры хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-41-48

For citation: Khakimova G. G., Tryakin A. A., Khakimov G. A. The Use of Nivolumab in Colorectal Cancer with Lynch Syndrome. A Case Report. Malignant Tumours. 2020;10(1): 41–48 (In Russ)

## THE USE OF NIVOLUMAB IN COLORECTAL CANCER WITH LYNCH SYNDROME. A CASE REPORT

G. G. Khakimova<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1,2</sup>, G. A. Khakimov<sup>3,4</sup>

1. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

2. Moscow Clinical Research Centre named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

3. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

4. Republican specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

**Abstract:** Lynch syndrome (LS) resulting from the abnormal repair of unpaired DNA bases is characterized by an increased risk of colorectal, endometrial, and urinary tract cancers. Regardless of the tumor type, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been approved for the treatment of patients with unresectable or metastatic DNA mismatch repair-deficient (dMMR) tumors, which may present a treatment option for patients with LS. The article contains a case report of a female patient with a germline MLH1 mutation and multiple primary colonic malignancies treated with nivolumab for 26 months. This observation demonstrates the success of immunotherapy after 6 lines of chemotherapy, implying potential control of tumor growth in patients with LS.

**Key words:** immunotherapy, colon cancer, microsatellite instability, anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab, pembrolizumab.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Gulnoz G. Khakimova**, postgraduate student, Department of Drug Therapy in Oncology (Department of Chemotherapy) No. 3, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: hgg\_doc@mail.ru

**Alexey A. Tryakin**, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Golib A. Khakimov**, MD, PhD, DSc, Prof, Director, Tashkent City Branch, Republican Specialized Scientific and Practical Centre, Head, Oncology Course, Department of Surgery, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007;4 (4): 293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004.
2. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. GenetMed* 2009;11 (1):35–41.
3. Yurgelun M. B., Kulke M. H., Fuchs C. S. et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer *J Clin Oncol* 2017;35 (10):1086–95. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0012.
4. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD and Hitchins MP: Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer.* 15:181–194. 2015.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 2.2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
6. [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
7. Sinicrope FA, Sargent DJ. *Clin Cancer Res.* 2012
8. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol.* 2019;247 (5):574–588. doi:10.1002/path.5229
9. Carethers J. M., Stoffel E. M. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21 (31):9253–61. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9253.
10. Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med (chic).* 1913. 10.1001/archinte.1913.00070050063006.
11. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013. 10.1056/NEJMra012242.
12. Lynch HT. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II) *Dis Colon Rectum.* 1988;31:439–444. doi: 10.1007/BF02552613.
13. Vasen HF. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med.* 1989;86:278–281. doi: 10.1016/0002-9343(89)90296-9.
14. Vasen HF. The international collaborative group on hereditary non polyposis colorectal Cancer (ICG-HNPCC) *Dis Colon Rectum.* 1991;34:424–425. doi: 10.1007/BF02053699.
15. Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). II Biomarker studies. *Cancer.* 1985;56:939–951. doi:10.1002/1097-0142(19850815)56:4<939::AID-CNCR2820560440>3.0.CO;2-T.
16. Vasen HF. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) *J Med Genet.* 2007;44:353–362. doi: 10.1136/jmg.2007.048991.
17. Kastrinos F. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008. 10.1158/1055-9965.
18. Watson P. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993;71:677–685. doi:10.1002/1097-0142(19930201)71:3<677::AID-CNCR2820710305>3.0.CO;2-#.
19. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–413.
20. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: apooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (20): 5322–5330.
21. Taieb J, Shi Q, Pederson L, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an accent pooled analysis of 7 studies. *Ann Oncol.* 2019 Jul 3. pii: mdz208. doi: 10.1093/annonc/mdz208. [Epub ahead of print].
22. Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol.* 2019 May 10;37 (14):1217–1227.
23. Yin J, Kong D. Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas. *Hum Mutat.* 1997. 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<474::AID-HUMU9>3.0.CO;2-D.

## Клинические случаи

24. Liu B. hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res.* 1994;54:4590–4594.
25. Han HJ. Genomic structure of human mismatch repair gene, hMLH1, and its mutation analysis in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) *Hum Mol Genet.* 1995;4:237–242. doi: 10.1093/hmg/4.2.237.
26. Wijnen J, Khan PM. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet.* 1997. 10.1086/514847. [PMC free article] [PubMed]
27. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
28. Tiwari A. K., Roy H. K., Lynch H. T. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM* 2016;109 (3):151–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137.
29. Lichtenstein P., Holm N. V., Verkasalo P. K. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *Engl J Med* 2000;343 (2):78–85. DOI: 10.1016/S0039–6257 (00) 00165-X.
30. Yurgelun M. B., Kastrinos F. Tumor testing for microsatellite instability to identify Lynch syndrome: new insights into an old diagnostic strategy. *J Clin Oncol* 2019;37 (4):263–5. DOI: 10.1200/JCO.18.01664.
31. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S. et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305 (22): 2304–10. DOI: 10.1001/jama.2011.743
32. Møller P., Seppälä T., Bernstein I. et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66 (3):464–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–309675.
33. Joost P., Therkildsen C., Dominguez-Valentin M. et al. Urinary tract cancer in Lynch syndrome; increased risk in carriers of MSH2 mutations. *Urology* 2015;86 (6):1212–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.018.
34. Kastrinos F., Mukherjee B., Tayob N. et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302 (16): 1790–5. DOI: 10.1001/jama.2009.1529.
35. Senter L., Clendenning M., Sotamaa K. et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008;135 (2):419–28.
36. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 372:2509–2520. 2015.
37. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475–164 / KEYNOTE-164). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
38. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475–177 / KEYNOTE-177). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
39. Трякин А. А., Федянин М. Ю., Цуканов А. С., Шельгин Ю. А., Покатаев И. А. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. 2019; 9 (4)
40. Thompson R. H., Kuntz S. M., Leibovich B. C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66 (7):3381–5. DOI: 10.1158/0008–5472. CAN-05–4303. PMID: 16585157.
41. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509–2520.
42. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20 (6):849–861.
43. Overman MJ, Lonardi S, KYM W, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient / microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36 (8):773–9.
44. H-J J Lenz, E Van Cutsem, M L Limon, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high / mismatch repair deficient (MSI-H / dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol,* 2018, 29 (8), mdy424.019, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>.
45. Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol.* 2018;29 (suppl 8):abstr LBA37.
46. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377 (25):2500–2501.
47. Samstein R, Lee CH, Shoushtari A, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genetics,* 2019,51:202–206.
48. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 30. pii: mdz134. doi: 10.1093/annonc/mdz134.