

Клинический случай

Применение ниволумаба при колоректальном раке, ассоциированном с синдромом Линча

Г.А. Хакимов^{1,2}, А.А. Трякин^{3,4}, Г.Г. Хакимова^{✉3}¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан;²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉hgg_doc@mail.ru

Аннотация

Синдром Линча (СЛ), возникающий в результате нарушений репарации неспаренных оснований ДНК, характеризуется повышенным риском развития рака толстой кишки, эндометрия и мочевыводящих путей. При этом известно, что при колоректальном раке наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) сопровождается лучшей выживаемостью, не зависящей от каких-либо других факторов прогноза, включая стадию опухоли. Так, у пациентов со II стадией спорадического колоректального рака MSI-H встречается в 22% случаев, при III – в 12%, а при IV – только в 2%. Независимо от типа опухоли, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек 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 мес. 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.

Для цитирования: Хакимов Г.А., Трякин А.А., Хакимова Г.Г. Применение ниволумаба при колоректальном раке, ассоциированном с синдромом Линча. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 114–119. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200350

Clinical Case

Use of nivolumab for colon cancer with Lynch syndrome

Golib A. Khakimov^{1,2}, Alexey A. Tryakin^{3,4}, Gulnoz G. Khakimova^{✉3}¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan;²Tashkent City branch Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan;³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

✉hgg_doc@mail.ru

Abstract

Lynch syndrome (LS), which occurs as a result of the defects in DNA mismatch repair, is characterized by an increased risk of colon, endometrial and urinary tract cancers. It is known that in case of colorectal cancer, the presence of high-frequency microsatellite instability (MSI-H) is associated with better survival rates, independent of other prognostic factors, including the stage of tumor development. Thus, in stage II sporadic colorectal cancer, MSI-H occurs in 22% of cases, in stage III – in 12% of cases, and in stage IV – only in 2% of cases. Regardless of the type of the tumor, immunotherapy using checkpoint inhibitors has been approved for treating patients with unresectable or metastatic tumors with deficient DNA mismatch repair (dMMR), this fact can be used as an approach to treatment patients with LS. The article describes the clinical observation of the patient with germline mutation in MLH1 gene, suffering from multiple primary malignancies of the colon, who has been receiving nivolumab for 26 months. This observation demonstrates the success of immunotherapy after sixth-line chemotherapy, showing the potential control of tumor growth in patients with LS.

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

For citation: Khakimov G.A., Tryakin A.A., Khakimova G.G. Use of nivolumab for colon cancer with Lynch syndrome. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 114–119. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200350

Введение

Синдром Линча (СЛ) – высокопенетрантный аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром, ассоциированный с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта, в первую очередь колоректального рака (КРР), а также рака эндометрия у женщин [1]. Ежегодно в мире диагно-

стируется около 36–60 тыс. случаев КРР, ассоциированных с СЛ [2]. По данным популяционных исследований, СЛ диагностируют в 1 из 35 вновь зарегистрированных случаев КРР [3]. Окончательный диагноз СЛ основан на выявлении нарушений системы репарации ДНК (dMMR), главным образом MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6. Эти дефекты приводят к накоплению генетических ошибок во время репликации ДНК и, сле-

довательно, к высокому уровню микросателлитной нестабильности (MSI-H) [4]. Ниволумаб, антитело против рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-1), эффективен у пациентов с опухолями с MSI-H или dMMR. При локализованном КРП MSI-H выявляется в 15% случаев, при метастатическом – в 4–5% случаев [5]. На сегодняшний день иммунотерапия анти-PD-1-антителами является опцией выбора у пациентов с метастатическим КРП с MSI-H начиная со 2-й линии терапии, а также может применяться в 1-й линии у пациентов, не подлежащих химиотерапии [6].

Представляем **клинический случай** пациентки с первично-множественным злокачественным образованием ободочной кишки, ассоциированным с СЛ.

Пациентка 1940 г. р., впервые заболела КРП в 1980 г., по поводу чего ей выполнена правосторонняя гемиколэктомия. В 2008 г. диагностирован рак сигмовидной кишки и выполнена резекция кишки. В 2010 г. выявлен рак нисходящей кишки, по поводу чего выполнена резекция ободочной кишки. В 2012 г. диагностировали рецидив в ложе удаленной опухоли.

Гистологически опухоль представлена аденокарциномой, G2. При генетическом исследовании в гене MLH1 обнаружена мутация c1896+1G>C.

По месту жительства проведено 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX с последующим удалением опухоли с резекцией передней брюшной стенки, краевой резекцией V сегмента печени, холецистэктомией, резекцией нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, резекцией головки поджелудочной железы (ПЖЖ), антропилорической резекцией желудка с формированием анастомоза по Ру.

В феврале 2013 г. у пациентки вновь выявлен рецидив (образование, размером 7,8×5,4 см, между передней брюшной стенкой и краем печени). При эксплоративной лапаротомии выявлен конгломерат петель тонкой кишки с метастазом 5 см в проекции ложа желчного пузыря, фиксированный к головке ПЖЖ, краю печени.

В апреле 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-й линии.

Между апрелем 2013 г. и мартом 2018 г. пациентка получила 5 линий химиотерапии (рис. 1): FOLFIRI (9 циклов) с последующей поддержкой капецитабином и бевацизумабом в течение 4 мес, FOLFIRI + цетуксимаб (14 циклов) с последующей поддержкой цетуксимабом в течение 7 мес, повторение FOLFIRI с цетуксимабом (11 циклов) с поддержкой цетуксимабом в течение 4 мес, FOLFOX + бевацизумаб (12 циклов), FOLFIRI + цетуксимаб (10 циклов). Каждый раз смена терапии обуславливалась прогрессированием заболевания.

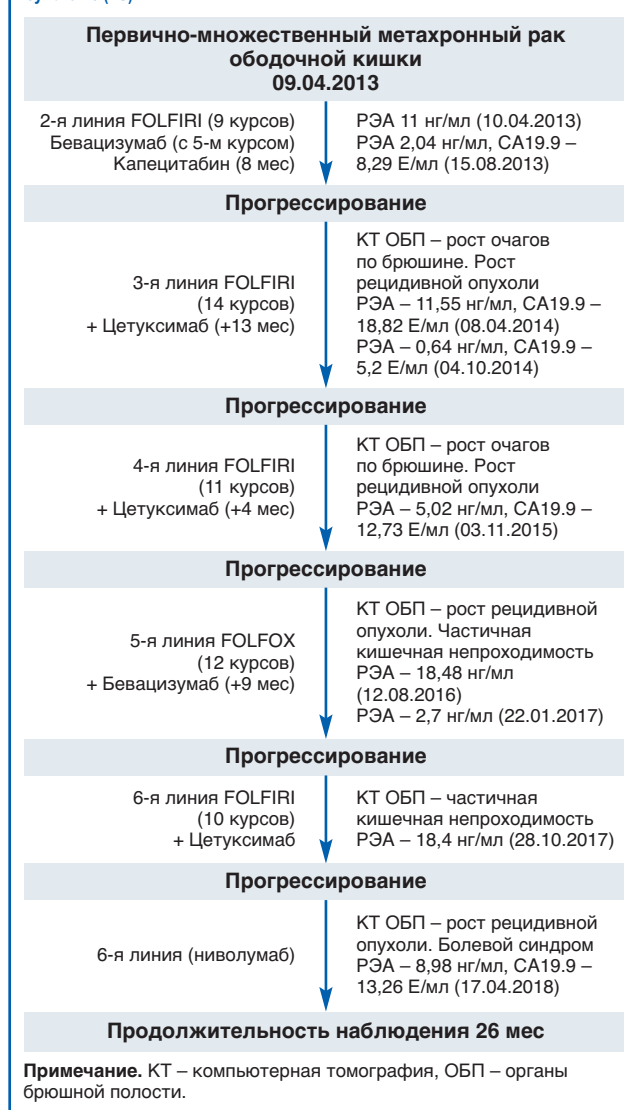
Очередное, 5-е прогрессирование заболевания, выявлено в марте 2018 г. По решению консилиума с участием А.А. Трякина, учитывая число ранее проведенных линий терапии, наличия СЛ, указывающего на возможность высокой эффективности иммунотерапии, рекомендовано применение анти-PD-1-терапии (ниволумаб 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед либо пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед). С марта 2018 г. по настоящее время пациентка находится на иммунотерапии ниволумабом 180 мг внутривенно каждые 2 нед. Данных по поводу рецидива и наличия метастазов не выявлено (период наблюдения – 26 мес). Состояние пациентки удовлетворительное, ECOG-2.

Обсуждение

На сегодняшний день выявление генетической предрасположенности к КРП 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 КРП на dMMR улучшает выявление СЛ за пределами, ограниченными критериями наследственности [7].

В целом наследственный неполипозный КРП можно условно подразделить на 2 группы: вариант с микросателлитной нестабильностью и герминальными мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК

Рис. 1. Схема лечения больной РТК с СЛ.
Fig. 1. The therapeutic management of colon cancer patients with Lynch syndrome (LS).



(dMMR) и наследственный рак с интактной системой репарации, т.е. с отсутствием MSI [8]. К 1-й группе относятся СЛ (чаще всего мутации в генах MLH1 и MSH2 [9–16]) 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 КРП типа X (СКРПТХ). Подтверждение генетического диагноза позволяет определить стратегию клинического наблюдения и профилактики, лечения и прогнозирования течения заболевания у больных наследственным неполипозным раком толстой кишки (РТК) и их родственников. MSI-H является отличительной чертой большинства онкологических заболеваний, связанных с СЛ, и также определяет чувствительность опухоли к ингибиторам контрольных точек. Для отбора пациентов с КРП, нуждающихся в исследовании микросателлитной нестабильности, сегодня применяются Амстердамские критерии II и исправленные критерии Bethesda [17]. Согласно Амстердамским критериям II у пациента должно быть по крайней мере 3 родственника с КРП или опухолево-ассоциированным СЛ: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеочочника или раком почки. Один родственник должен быть родственником 1-й линии родства по отношению к двум другим; как минимум 2 последующих поколения должны быть поражены; по крайней мере один случай обнаружения опухоли должен быть диагностирован до 50-летнего возраста; в любом случае возникновения КРП

Риск развития различных ЗНО, ассоциированных с СЛ [26] The risk of development of different malignant neoplasms as a part of LS [26]							
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
РТК	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 [30, 31]	43–45	1 [30, 31]	46	+	42
ЗНО гепатобилиарной системы	<1	1–4	50–57	н/д	н/д	+	н/д
ЗНО мочевыводящей системы	<1	1–7 [32]	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 ПЖЖ	<1	1–6 [33]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание. 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 [34].

необходимо исключить семейный аденоматозный полипоз. К исправленным критериям Bethesda относятся диагностика КРР у пациента моложе 50 лет; наличие синхронного, метасинхронного КРР или опухоль-ассоциированного СЛ независимо от возраста; КРР с фенотипом МСН в высокой степени, диагностированным у пациентов в возрасте до 60 лет; пациент с КРР и родственником 1-й линии родства, который страдает СЛ, ассоциированным с опухолью, диагностированной после 50 лет; пациент с КРР с двумя или более родственниками 1 или 2-й линии родства, страдающими СЛ, ассоциированным с опухолью, независимо от возраста.

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 3–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [18]. В то же время прогностическое значение MSI-H при IV стадии заболевания у больных КРР остается противоречивым. В совместном анализе 4 рандомизированных исследований (CAIRO, CAIRO2, COIN, FOCUS) больные с MSI-H характеризовались худшей общей выживаемостью – ОВ (отношение рисков 1,33). Однако после исключения пациентов с мутацией в гене BRAF (34% больных в группе MSI-H), которая известна как негативный прогностический фактор, достоверные различия в показателях выживаемости между wtBRAF/MSI-H и wtBRAF/MSS группами потеряны [19]. В анализе базы данных ACCENT, включившей 7 рандомизированных исследований по адьювантной химиотерапии, изучена выживаемость после прогрессирования 2630 пациентов с исходной III стадией заболевания. Пациенты с MSI-H характеризовались большей продолжительностью жизни вне зависимости от наличия или отсутствия мутации BRAF [20]. Прогностическое значение MSI-H в выборе таргетной терапии у пациентов с распространенным КРР продемонстрировано в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение в 1-й 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 равноэффективны [21]. При этом прогностическое 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 КРР. Кроме того, более 90% мутаций, обнаруженных у членов семьи больных с СЛ, были в MLH1 или MSH2 [22–25]. У данной пациентки, иммуногистохимическое исследование выявило потерю экспрессии белка MLH1, что подразумевает dMMR.

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

РТК как компонент СЛ характеризуется рядом клинико-морфологических особенностей [1, 8, 26, 27]:

- средний возраст манифестации КРР 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 КРР характеризуется вариабельной гистологической картиной: наряду с классическими аденокарциномами кишечного типа наблюдается высокая частота муцинозных аденокарцином, медулярного 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 [18, 35], после использования всего арсенала химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, фторурацил) и таргетных средств (бевацизумаб, цетуксимаб) пациентке назначена иммунотерапия ниволумабом. Отсутствие изменений рецидивной опухоли и имплантационных метастазов рассматривается как стабилизация заболевания.

Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолях с и без MSI-H впервые исследованы в работе D. Le и соавт. (2015 г.) [35]. Всего в исследование включен 41 пациент с MSI-H опухолями, 10 из которых имели РТК, и 21 больной – с MSS. Среди больных РТК и MSI-H, получавших пембролизумаб, у 40% отмечен объективный эффект, еще у 50% – стабилизация. У 11 пациентов с СЛ частота объективных ответов (ЧОО) составила 27%, в то время как у 6 больных с MSI-H опухолями, не ассоциированными с СЛ, ЧОО составила 100%. В случае нормальной функции механизмов репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не 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 кишке также была высокой и составила 71% (5/7) [35]. Такие результаты послужили предпосылкой инициации исследования II и III фаз с пембролизумабом

Рис. 2. Механизм действия ниволумаба.
Fig. 2. Mechanism of action of nivolumab.

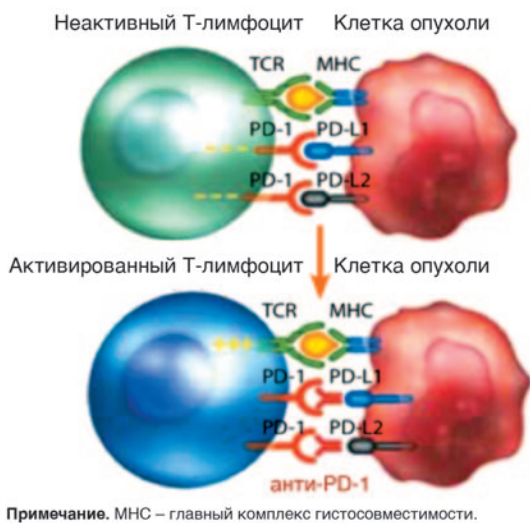
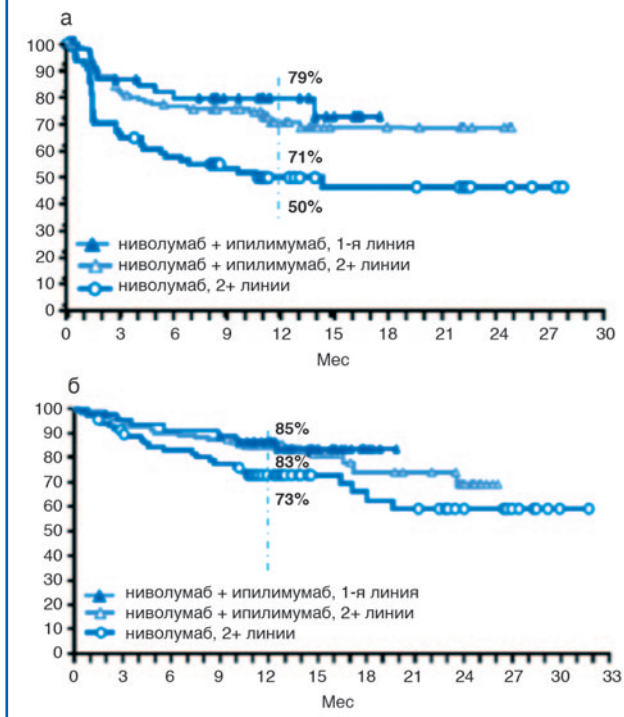


Рис. 3: а – ВБП; б – ОВ больных РТК в исследовании CheckMate-142.
Fig. 3. a – PFS; b – the OS of colon cancer patients in the CheckMate-142 study.



(NCT02460198 [36] и NCT02563002 [37]) у больных метастатическим РТК и dMMR. Результаты данных исследований послужили основой для беспрецедентного события в истории онкологии: в 2017 г. пембролизумаб зарегистрирован в США не по нозологическому принципу, а по типу молекулярного нарушения. Немного позже другой анти-PD-1-ингибитор ниволумаб одобрен для терапии пациентов с опухолями толстой кишки и MSI-H (в Российской Федерации одобрен с 2018 г.) [38].

Пембролизумаб и ниволумаб относятся к группе ингибиторов иммунных контрольных точек. Препараты блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и молекул с лигандами PD-L1 и PD-L2, которое 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 [39].

В отличие от других опухолей желудочно-кишечного тракта, где анти-PD-терапия применяется и при MSS-фенотипе (рак желудка, рак пищевода, рак анального канала), при MSS KPP иммунотерапия оказалась неэффективной [40, 41]. Самым большим исследованием, изучавшим иммунотерапию при MSI-H метастатическом KPP, явилось CheckMate-142 (рис. 3). Оно состояло из 3 параллельных (нерандомизированных) рукавов: ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед (до прогрессирования) [42], ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед + ипилимуаб 1 мг/кг каждые 6 нед (до прогрессирования) [43]. В первых 2 когортах иммунотерапия применялась у ранее предлеченных пациентов – свыше 2 линий химиотерапии уже получили 54 и 40% соответственно. Несмотря на это, объективного ответа в группе ниволумаба удалось достичь у 31%, в течение 1 года без признаков прогрессирования оставалась 1/2 пациентов. Добавление к ниволумабу ипилимуаба позволило повысить ЧОО до 55%, а одногодичную выживаемость без прогрессирования (ВБП) – до 71%. Ценой этому, однако, стало повышение частоты нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с лечением, с 20% (обычной для монотерапии анти-PD-1-антителами) до 32%.

В 3-й когорте изучалась комбинация ниволумаба с ипилимуабом в 1-й линии терапии, причем ипилимуаб применялся каждые 6 нед вместо обычных 3-недельных интервалов [43]. Уменьшение дозы ипилимуаба не привело к снижению эффективности по сравнению со стандартными дозами, однако позволило существенно редуцировать частоту нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с лечением, до 16% – уровня, сравнимого с монотерапией анти-PD-1-антителами. Высокая эффективность иммунотерапии послужила основой для проведения пилотного исследования, где пациенты с I–III стадиями резектабельного рака ободочной кишки получили 6 нед терапии комбинацией ниволумаб + ипилимуаб, после чего радикально прооперированы. У 4 из 7 пациентов с MSI-H достигнут полный лечебный патоморфоз, у 3 остальных доля жизнеспособных опухолевых клеток не превышала 2% [44]. 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 метаанализов выявил четкую корреляцию между большей TMB и ЧОО при использовании монотерапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами [45], частично подтвержденный и в более поздней работе: TMB ассоциировалась с лучшей выживаемостью на иммунотерапии при большинстве опухолей, за исключением рака молочной железы, глиом и рака почки [46]. К сожалению, в данных работах отдельно не проанализирован статус MSI.

Значение TMB у пациентов с MSI-H впервые проанализировано в небольшой ретроспективной работе, включившей 22 пациента с MSI-H KPP, которые получали пембролизумаб. Пограничным уровнем TMB установлено 37–41 мутация на мегабазу, пациенты разделены на группы с TMB-high (13 больных имели более 41 мутации) и TMB-low (9 больных в диапазоне от 37 до 41 мутации на мегабазу). TMB достоверно предсказывал эффективность иммунотерапии: 12-месячная ВБП составила 90 и 0% соответственно [47]. Полученные результаты о предиктивном значении TMB требуют подтверждения на больших когортах больных до того, как это войдет в рутинную практику селекции больных [38].

Таким образом, у пациентов с метастатическим KPP, MSI-H с СЛ иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек является опцией выбора, начиная со 2-й линии терапии, а также может применяться у пациентов, не подлежащих химиотерапии, и в 1-й линии [5]. Возможными опциями являются комбинация ниволумаба и ипилимуаба (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 неоспоримыми преимуществами: возможностью длительного удержания достигнутых ответов и благоприятным профилем безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007; 4 (4): 293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004
- 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. Genet Med* 2009; 11 (1): 35–41.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS 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
- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 181–94.
- Sinicropo FA, Sargent DJ. *Clin Cancer Res* 2012.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- 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): 574–88. DOI: 10.1002/path.5229
- Carethers JM, Stoffel EM. 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
- Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med (chic)* 1913. DOI: 10.1001/archinte.1913.00070050063006
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMr12242
- Lynch HT. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 439–44. DOI: 10.1007/BF02552613
- Vasen HF. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med* 1989; 86: 278–81. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90296-9
- Vasen HF. The international collaborative group on hereditary non polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–5. DOI: 10.1007/BF02053699
- Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). II Biomarker studies. *Cancer* 1985; 56: 939–51. DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<939::AID-CNCR2820560440>3.0.CO;2-T
- Vasen HF. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) *J Med Genet* 2007; 44: 353–62. DOI: 10.1136/jmg.2007.048991
- 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. DOI: 10.1158/1055-9965
- Watson P. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677–85. DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<677::AID-CNCR2820710305>3.0.CO;2-F
- Le DT, Uram JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–13.
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (20): 5322–30.
- 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. pii: mdz208. DOI: 10.1093/annonc/mdz208
- 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; 37 (14): 1217–27.
- Yin J, Kong D. Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas. *Hum Mutat* 1997. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<474::AID-HUMU9>3.0.CO;2-D
- Liu B. hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res* 1994; 54: 4590–4.
- 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: 237–42. DOI: 10.1093/hmg/4.2.237
- 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. DOI: 10.1086/514847
- Эн. пецыц: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (in Russian).]
- Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM* 2016; 109 (3): 151–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK 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
- Yurgelun MB, 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
- Bonadona V, Bonaiti 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
- 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
- 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
- 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
- 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.
- Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
- Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>
- 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). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>
- Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. 2019; 9 (4). [Triakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S. et al. Mikrosatelitnaya nestabil'nost' kak unikal'naya kharakteristika opukholei i prediktor effektivnosti immunoterapii. 2019; 9 (4) (in Russian).]
- Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC 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
- Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
- 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; 20 (6): 849–61.
- 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.
- Lenz HJ, van Cutsem E, Limon ML 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). DOI: 10.1093/annonc/mdy424.019
- 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.
- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377 (25): 2500–1.
- Samstein R, Lee CH, Shoushtari A et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019; 51: 202–6.
- 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. pii: mdz134. DOI: 10.1093/annonc/mdz134

Информация об авторах / Information about the authors

Хакимов Голиб Абдуллаевич – д-р мед. наук, проф., дир. Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра, зав. каф. онкологии, детской онкологии ТашПМИ

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтической) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. отд-нием «Дневной стационар по онкологическому профилю» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2245-214X

Хакимова Гулноз Галибовна – аспирант онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтической) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: hgg_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Golib A. Khakimov – D. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent City branch Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Gulnoz G. Khakimova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: hgg_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020