



© А.Ю. Малыгин¹, Р.В. Орлова², К.Е. Наталенко², М.Н. Леонтьева³,
 Е.Н. Имянитов¹

Комплексное лечение колоректального рака с MSI-H и мутацией BRAF: от хирургии до персонализированной иммуно-таргетной терапии. Клинический случай

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Artur Yu. Malygin¹, Rashida V. Orlova², Kirill E. Natalenko², Mariya N. Leontyeva³,
 Evgeny N. Imyanitov¹

Comprehensive Treatment of Colorectal Cancer with MSI and BRAF Mutation: From Surgery to Personalized Immune Targeted Therapy. Clinical Case

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology,
 St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary»,
 St. Petersburg, the Russian Federation

³Clinical Hospital № 122 Named after L.G. Sokolov FMBA of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Колоректальный рак (КР) представляет собой крайне гетерогенную группу заболеваний. Молекулярный анализ на наличие соматической мутации генов семейства RAS (KRAS/NRAS/BRAF), определение MSI/dMMR статуса у больных мКРП включено в стандартный алгоритм обследования в соответствии с российскими и международными рекомендациями по диагностике и лечению рака. Если стандарты для опухолей дикого типа известны, то для заболеваний с комбинированным биологическим типом и наличием мутаций подходы к лечению до конца не определены. Например, для КР с мутацией в гене BRAF стандартом лечения до сих пор является химиотерапия, однако проводится множество клинических исследований с целью поиска комбинированного таргетного подхода, в связи с неблагоприятным прогнозом у данной группы больных. В настоящее время существуют стандарты лечения для пациентов с колоректальным раком (КРП) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), а также для группы пациентов с мутацией в гене BRAF. Однако для больных, у которых одновременно выявлены MSI-H и мутация в гене BRAF, стандарты лечения ещё не разработаны. Ведутся активные исследования, направленные на разработку комбинированных подходов, включающих иммунную и таргетную терапию.

Описание случая. Нами представлен клинический случай лечения колоректального рака с MSI и мутацией в гене BRAF. Была предпринята попытка проведения комбинированного иммуно-таргетного подхода для достижения наилучшего объективного ответа. Проведен короткий период лечения с применением BRAF ингибитора и анти PD-1 препарата, что привело к достижению большего ответа, в

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is a very heterogeneous group of diseases. Molecular analysis for the presence of somatic mutations in the RAS gene family (KRAS/NRAS/BRAF) and the determination of MSI/dMMR status in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) are included in the standard diagnostic algorithm according to Russian and international guidelines for cancer diagnosis and treatment. While treatment standards for wild-type tumors are well established, approaches for diseases with combined biological types and mutations are not fully defined. For example, chemotherapy remains the standard treatment for BRAF-mutant CRC. However, due to the poor prognosis of this patient group, numerous clinical trials are underway to find a combined, targeted approach. Currently, there are treatment standards for patients with microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and for patients with BRAF mutations. However, no treatment standards have yet been developed for patients with both MSI-H and BRAF mutations. Active research is underway to develop combined approaches, including immunotherapy and targeted therapy.

Case Description. We present a clinical case of the treatment of colorectal cancer with MSI and BRAF mutation. An attempt was made to use a combined immune targeted approach to achieve the best objective response. A short period of treatment with a BRAF inhibitor and an anti-PD-1 drug resulted in a greater response compared with monotherapy. However, the therapy was subsequently de-escalated due to the onset of toxicity.

сравнении с моноклональной терапией, однако далее терапия была деэскалирована в связи с появлением токсичности.

Заключение. Наш опыт демонстрирует необходимость более активного изучения и поиска комбинированных схем лечения для улучшения результатов терапии у пациентов с редким биологическим типом опухоли. Однако следует обратить внимание на потенциал токсичности комбинированных подходов.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; мутация BRAF; колоректальный рак; персонализированная терапия; иммунотерапия; таргетная терапия

Для цитирования: Малыгин А.Ю., Орлова Р.В., Наталенко К.Е., Леонтьева М.Н., Имянитов Е.Н. Комплексное лечение колоректального рака с MSI и мутацией BRAF: от хирургии до персонализированной иммуно-таргетной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1223-1228.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1223-1228

✉ Контакты: Артур Юрьевич Малыгин, arturmalygin197@gmail.com

Введение

В период с 2018 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было протестировано 10 124 пациентов с колоректальным раком. Из них у 701 пациента (6,9 %) была выявлена мутация в гене BRAF, и у 474 пациентов (4,7 %) обнаружена микросателлитная нестабильность (MSI). Среди пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) мутация в гене BRAF была обнаружена у 131 человека, что составляет 1,29 % от общего числа пациентов и 18,7 % от всех пациентов с мутацией в гене BRAF. Следует отметить, что в 100 % случаев мутация в гене BRAF была представлена типом V600.

Согласно современным стандартам лечения колоректального рака в Российской Федерации, при наличии комбинации мутации в гене BRAF 1 и 2 класса и MSI, предпочтение отдается иммунотерапии. Варианты терапии включают комбинацию ипилимумаба с ниволумабом, пембролизумаб или ниволумаб в монорежиме [2].

В настоящее время активно идет набор в клинические исследования по изучению комбинированного терапевтического подхода в лечении пациентов с MSI и мутацией в гене BRAF [3, 4].

Описание клинического случая

Пациент К., 78 лет, женского пола, без отягощенного наследственного анамнеза по онкологическим заболеваниям. В 2018 г. отметил слабость, частые эпизоды диареи. При обследовании выявлена анемия средней степени тяжести, проведена тотальная колоноскопия, по результатам которой в восходящем отделе ободочной кишки, с переходом на печеночный изгиб определялось экзофитное образование, занимающее — окружности кишки, протяженностью около 8 см, выполнена биопсия. Гистологиче-

Conclusion. Our experience demonstrates the need for more active research and exploration of combined treatment regimens to improve outcomes for patients with rare biological tumors. However, attention should be paid to the potential toxicity of combined approaches.

Keywords: microsatellite instability; BRAF mutation; colorectal cancer; personalized therapy; immunotherapy; targeted therapy

For Citation: Artur Yu. Malygin, Rashida V. Orlova, Kirill E. Natalenko, Mariya N. Leontyeva, Evgeny N. Imyanitov. Comprehensive treatment of colorectal cancer with MSI and BRAF mutation: from surgery to personalized immune targeted therapy. Clinical case. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1223-1228. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1223-1228

ское исследование — низкодифференцированная аденокарцинома с изъязвлением, очагами некроза, выраженным воспалительным компонентом. После оценки компьютерной томографии опухоль признана резектабельной. В мае 2019 г. выполнена правосторонняя гемиколэктомия с расширенной лимфаденэктомией.

По результатам гистологического исследования послеоперационного материала были выявлены факторы риска прогрессирования: низкодифференцированный тип опухоли, инвазия опухоли в околокишечную клетчатку и серозную оболочку. Метастазы аденокарциномы обнаружены в 3 из 21 исследованного лимфатического узла. Согласно классификации TNM, заболевание стадировано как (p)T4N1bM0.

С июня 2019 г. начата адьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-6. Однако после первого цикла у пациента развилась диарея третьей степени тяжести, что потребовало коррекции лечебного плана. При повторной попытке проведения химиотерапии по той же схеме диарея возобновилась. В результате было принято решение продолжить адьювантную терапию по модифицированной схеме De Gramont, учитывая профилактический характер лечения. С июня по ноябрь 2019 г. пациент прошел 12 циклов химиотерапии на основе фторпиримидинов.

В ходе динамического наблюдения в июле 2020 г., в соответствии с данными компьютерной томографии, было впервые зафиксировано увеличение парааортального лимфатического узла до размеров 29 × 32 мм. Было принято решение продолжить динамическое наблюдение. Последующая оценка в октябре 2020 г. показала рост ранее увеличенного лимфатического узла на 28 % от исходных размеров. Выполнено молекулярно-генетическое исследование послеоперационного материала, по результатам которого были обнаружены мутация в гене BRAF V600E и микросателлитная нестабильность (MSI).

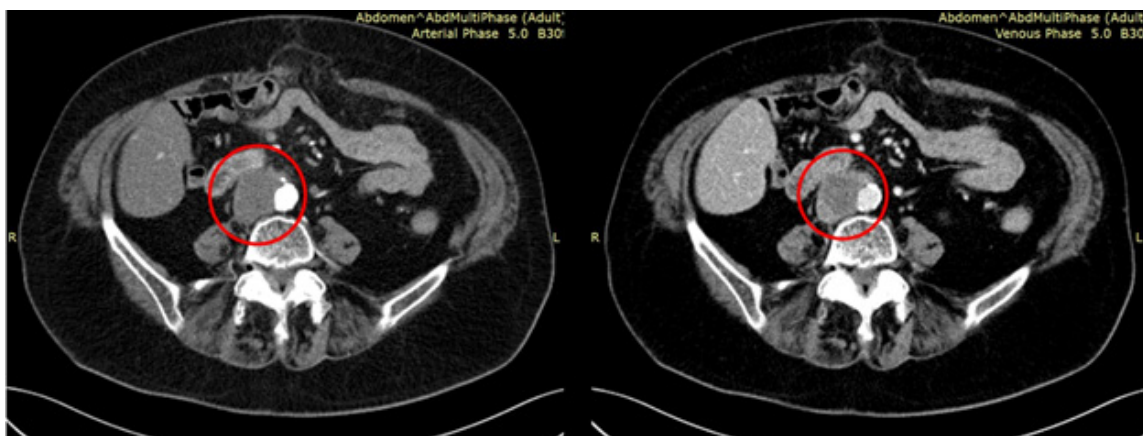


Рис. 1 Назначение анти PD-1 терапии по факту прогрессирования процесса 05.10.2020
 Fig. 1. Initiation of anti-PD-1 therapy due to disease progression on 10/05/2020

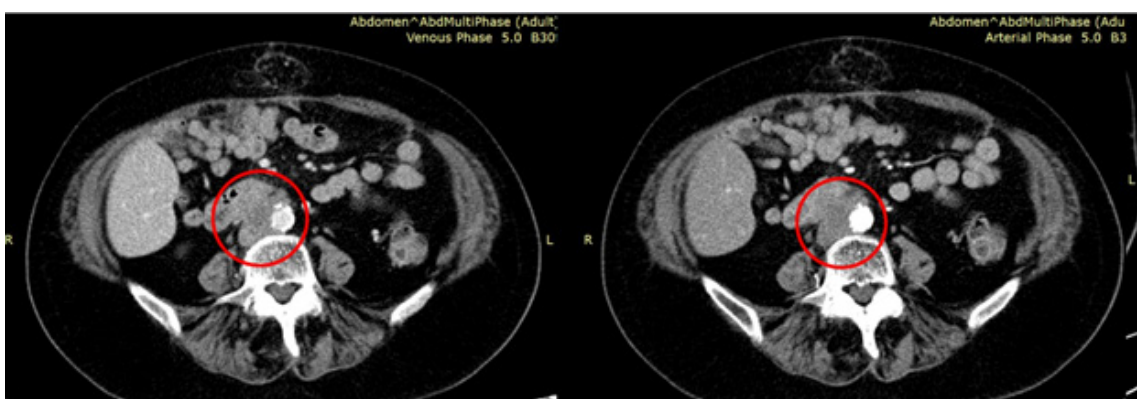


Рис. 2. Стабилизация на фоне применения иммунотерапии, после чего была добавлена таргетная терапия 11.01.2021
 Fig. 2. Stabilization with immunotherapy, followed by the addition of targeted therapy 11.01.2021

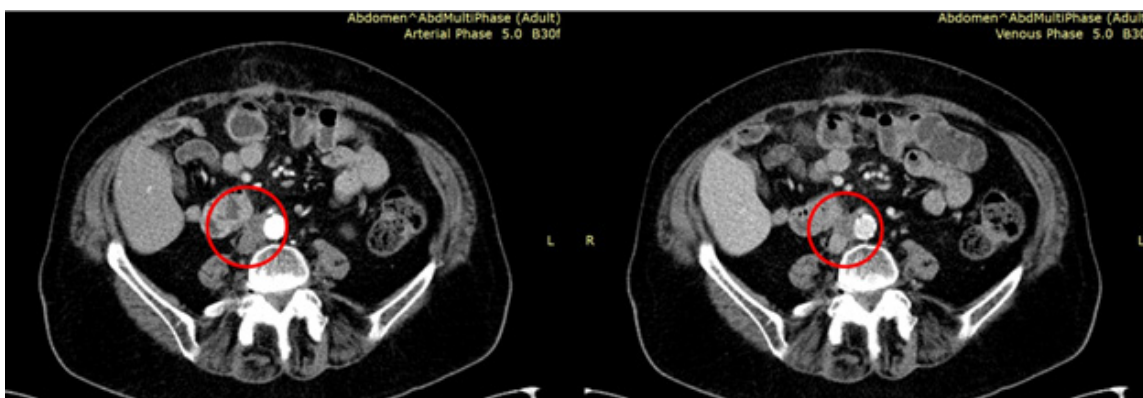


Рис. 3. Регресс изменений в парааортальном лимфатическом узле на фоне комбинированной иммуно-таргетной терапии 25.05.2021
 Fig. 3. Partial response in the para-aortic lymph node with combined immune targeted therapy 25.05.2021

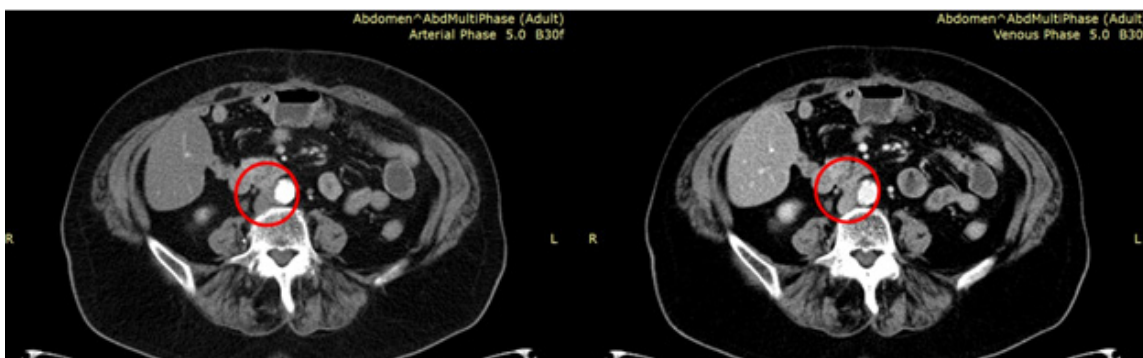


Рис. 4. Проведено 13 циклов комбинированного лечения, в настоящее время сохраняется эффективность терапии 13.05.2024
 Fig. 4. Thirteen cycles of combined treatment have been administered and the efficacy of the treatment is currently maintained 13.05.2024

С ноября 2020 г. по февраль 2021 г. выполнено 7 введений препарата ниволумаб. Оценка состояния пациентки в январе 2021 г. показала стабилизацию процесса в соответствии с критериями системы iRecist 1.1. Учитывая положительный эффект, удовлетворительный соматический статус пациентки, отсутствие осложнений при иммунотерапии, а также молекулярно-биологический подтип опухоли (наличие MSI-H и мутации BRAF), было принято решение об интенсификации лечения с целью достижения лучшего объективного ответа. В январе 2021 г. к лечебному режиму добавлен дабрафениб в дозировке 150 мг дважды в сутки. Осложнениями данной терапии стали болевой синдром, проявляющийся миалгией, и нестабильность артериального давления. Доза дабрафениба была снижена, что позволило успешно купировать болевой синдром, также скорректирована антигипертензивная терапия. Контрольное обследование в марте 2021 г. подтвердило стабилизацию заболевания. Лечение продолжалось до достижения 13 циклов с применением ниволумаба в дозировке 240 мг и дабрафениба 150 мг в сутки. Во время терапии у пациента сохранялись жалобы на эпизоды диареи, астении и тошноты. По результатам контрольного обследования, в мае 2021 г. не было отмечено ухудшения состояния; зафиксировано умеренное увеличение размеров парааортальных лимфатических узлов, что укладывалось в рамки стабилизации заболевания. Учитывая возникновение нежелательных явлений в ходе комбинированной терапии, было принято решение о деэскалации терапевтического подхода до монотерапии иммунотерапевтическим препаратом. На данный момент пациент продолжает лечение, и было проведено уже 24 введения анти-PD1 препарата. По данным обследования, сохраняется стабилизация процесса, показатель функционального состояния по шкале ECOG составляет 0, пациент социально активен, работает. Динамика по данным контрольных обследований представлена на рис. 1–4. Несмотря на увеличение таргетного очага на фоне проведения комбинированного лечения, нельзя достоверно исключить, что именно сочетание этих методов привело к финальному результату — регрессу измененного лимфатического узла после деэскалации лечения. В то же время следует отметить высокую токсичность данного метода, что может стать препятствием для применения комбинированной иммуно-таргетной терапии у этой группы больных.

Обсуждение

Очевидна роль биомаркеров и значимость верной диагностики в колоректальном раке.

Молекулярный анализ на наличие соматической мутации генов семейства RAS (*KRAS/NRAS/BRAF*), определение MSI/dMMR статуса у больных мКРР включено в стандартный алгоритм обследования в соответствии с российскими и международными рекомендациями по диагностике и лечению рака. Согласно оценкам, примерно у 6,7 % пациентов с мКРР имеется соматическая мутация BRAF. 91,7 % мутаций в гене BRAF представлены заменой аминокислоты валин на глутамат в 600 кодоне (*V600E*) [1].

Множество клинических исследований в настоящее время сфокусированы на метастатическом колоректальном раке только с мутацией в гене BRAF. В ближайшее время ожидается отчет по исследованию SEAMARK, которое целенаправленно изучает профиль токсичности комбинации энкорафениба, цетуксимаба и пембролизумаба у больных КРР с мутацией в гене BRAF и MSI [7, 8].

Стоит отметить, что в представленном клиническом случае возникновение побочных эффектов после добавления таргетной терапии к монотерапии иммунотерапевтическими препаратами привело к последующей отмене ингибитора BRAF. Оценить влияние таргетной терапии на исход лечения в данном клиническом случае сложно, но не следует исключать возможность того, что её включение в лечебный режим могло способствовать длительному терапевтическому ответу. Этот пример подчеркивает важность изучения влияния ингибиторов BRAF и MEK на эффективность иммунотерапии среди пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI).

Особый интерес представляет исследование, проводимое в США, в котором анализируется комбинация ингибиторов BRAF и MEK с препаратом анти-PD1. Участники исследования были поделены на две группы: пациенты с колоректальным раком (КРР) с мутацией в гене BRAF и пациенты с КРР, имеющие как мутацию в гене BRAF, так и микросателлитную нестабильность (MSI). Следует подчеркнуть, что даже у пациентов с микросателлитно-стабильным (MSS) колоректальным раком с мутацией BRAFV600E, которые обычно демонстрируют низкую эффективность на проводимую иммунотерапию, использование комбинации ингибиторов PD-1, BRAF и MEK привело к значительному увеличению частоты ответа (cORR) — 25 % (95 % ДИ 10,7–44,9 %), что более чем в три раза превышает результаты, полученные при комбинированном использовании BRAF/MEK без предшествующего лечения ингибиторами BRAF (7 %, 95 % ДИ 1,5–19,1 %). Эти результаты также сопоставимы с 20 % cORR, наблюдаемым при

лечении энкорафенибом и цетуксимабом, которые являются стандартом, одобренным FDA для лечения колоректального рака с мутацией BRAFV600E [5, 6]. Кроме того, было замечено увеличение средней продолжительности жизни без прогрессирования заболевания (PFS), составляющее 5 мес. (по сравнению с 3,5 месяцами при монотерапии BRAF/МЕК), причем 57 % пациентов продолжали терапию более 6 мес., а 18 % — более одного года [3].

В данном исследовании активно продолжается набор пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI) и мутацией в гене BRAF для оценки возможности усиления ответа опухолей с MSI на иммунотерапию за счет комбинированного воздействия на путь BRAF.

Заключение

Представленный клинический случай подчеркивает важность и перспективность использования комбинированных подходов в лечении колоректального рака, особенно при наличии мутации в гене BRAF и микросателлитной нестабильности (MSI). В рамках проведенных клинических исследований было продемонстрировано, что комбинация ингибиторов PD-1, BRAF и МЕК может значительно улучшить частоту ответа на лечение у пациентов с микросателлитно-стабильным колоректальным раком, по сравнению с данными по монотерапии BRAF/МЕК. Это подтверждает потенциал интеграции иммунотерапии в стандартные схемы лечения этой группы пациентов.

Кроме того, текущие исследования акцентируют внимание на необходимости дальнейшего изучения профиля токсичности и клинической эффективности как двойных, так и тройных терапевтических комбинаций, что может способствовать оптимизации лечебных стратегий и повышению качества жизни пациентов. Ожидаются дополнительные данные от исследования SEAMARK, которые помогут уточнить воздействие комбинаций на различные подтипы колоректального рака.

Результаты текущих исследований создают основу для разработки будущих клинических протоколов, направленных на улучшение исходов лечения пациентов с колоректальным раком. Эти данные подчеркивают значимость молекулярно-генетического профилирования для определения наиболее эффективной стратегии лечения, особенно у пациентов с трудноизлечимыми формами заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the tenets of the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent for the publication of their data.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
2. Fedyanin M.Y., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of colorectal, rectosigmoid, and rectal cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors.* 2023; 13(3s2): 425-482.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149>.
3. Tian J., Chen J.H., Chao S.X., et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in BRAFV600E colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29: 458-466.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02181-8>.
4. Elez E., Kopetz S., Tabernero J., et al. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFV600E-mutant mCRC. *Future Oncol.* 2024; 20(11): 653-663.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1249>.
5. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(4): 273-284.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>.
6. Van Cutsem E., Taieb J., Yaeger R., et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib

- plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(14): 2628-2637.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01693>.
7. Taïeb J., Bouche O., André T., et al. Avelumab vs standard second-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and microsatellite instability: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9(10): 1356-1363.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2761>.
8. Elez E., Kopetz S., Tabernero J., et al. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFV600E-mutant mCRC. *Future Oncol.* 2024; 20(11): 653-663.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1249>.

Поступила в редакцию / Received / 21.05.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Артур Юрьевич Малыгин / Artur Yu. Malygin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>.

Кирилл Евгеньевич Наталенко / Kirill E. Natalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4582-4878>.

Мария Николаевна Леонтьева / Mariia N. Leontieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0507-9590>

Евгений Наумович Имянитов / Evgenii N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

