

Успешный опыт лечения метастатического рака эндометрия с микросателлитной нестабильностью ингибитором PD-1: клинический случай

Т.Т. Андабеков¹, М.К. Родина¹, Г.А. Раскин^{2–4}, К.Г. Чам², И.О. Руткин²

¹ООО «АВ медикал групп»; Россия, 197082 Санкт-Петербург, ул. Туристская, 18, корп. 1;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Россия, 191036 Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4;

⁴медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Тимур Турдеевич Андабеков andabekovtt@mail.ru

Показана высокая эффективность анти-PD-1 терапии при опухолях с нарушениями системы репарации ДНК. Обнаружено, что нарушения системы репарации ДНК определяются в 20–40 % всех случаев рака эндометрия и до 48 % – при его эндометриоидном подтипе. Мы представляем краткий обзор литературы по данному вопросу и случай длительного частичного ответа на иммунотерапию пембролизумабом у больной метастатическим эндометриоидным раком эндометрия с нарушениями системы репарации ДНК с прогрессированием заболевания на 2 линиях предшествующей химиотерапии. Частичный ответ достигнут после 6-го курса, лечение прекращено после 8-го курса. Пациентка находится под наблюдением без какого-либо противоопухолевого лечения в течение 11 мес. Длительность частичного ответа составляет 13 мес, наблюдается дальнейшее уменьшение размеров опухоли. Лечение хорошо переносилось, нежелательные явления не наблюдались.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома, рак эндометрия, dMMR, MSI-h, иммунотерапия, ингибитор PD-1, пембролизумаб

Для цитирования: Андабеков Т.Т., Родина М.К., Раскин Г.А. и др. Успешный опыт лечения метастатического рака эндометрия с микросателлитной нестабильностью ингибитором PD-1: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):73–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-73-77

Successful anti-PD-1 therapy in metastatic endometrial cancer with microsatellite instability: a case report

T.T. Andabekov¹, M.K. Rodina¹, G.A. Raskin^{2–4}, K.G. Cham², I.O. Rutkin²

¹LLC “AV medical group”; Build. 1, 18, Turistskaya St., Saint Petersburg 197082, Russia;

²A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; 2–4 Ligovskiy prospekt, Saint Petersburg 191036, Russia;

⁴Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

High efficacy of anti-PD-1 therapy has been shown in malignant tumors with mismatch repair deficiency. According to the literature review, mismatch repair deficiency is determined in 20–40 % of all endometrial cancer cases and up to 48 % of its endometrioid subtype. We report the short review of the recent literature and the case of durable partial response on pembrolizumab immunotherapy in a patient with a metastatic endometrioid adenocarcinoma with MMR-deficiency progressed on 2 chemotherapy lines. Partial response was achieved after 6th course, treatment was stopped after 8th course. Patient is on follow-up without any anticancer treatment for 11 months. Partial response lasts for 13 months, with further reduction in tumor size. The treatment was well tolerated without adverse events.

Key words: endometrioid adenocarcinoma, endometrial carcinoma, dMMR, MSI-h, immunotherapy, PD-1 inhibitor, pembrolizumab

For citation: Andabekov T.T., Rodina M.K., Raskin G.A. et al. Successful anti-PD-1 therapy in metastatic endometrial cancer with microsatellite instability: a case report. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):73–7.

Введение

В Европе и Северной Америке рак эндометрия занимает 1-е место в структуре онкогинекологических заболеваний [1]. В 2012 г. было диагностировано 320 тыс. новых случаев рака тела матки, из них 53 % приходилось на развитые страны [2]. Наиболее распространенным гистологическим подтипом рака эндометрия является эндометриодная аденокарцинома, которая относится к I типу и составляет 70–80 % всех случаев рака эндометрия [1].

Были идентифицированы специфические молекулярно-генетические изменения, встречающиеся в I и II типах карциномы эндометрия [3–5]. Одним из выявленных молекулярных изменений является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI), наличие которой указывает на дефекты в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (deficient mismatch repair, dMMR). Наличие в опухоли MSI/dMMR может выступать предиктив-

ным биомаркером для использования иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунитета [6].

Клинический случай

Пациентка Л., 53 лет, впервые была госпитализирована в отделение радиохирургической гинекологии в декабре 2016 г. с диагнозом: рак тела матки IIIc1 стадии (T2CN1MxG3). После обследования пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме расширенной пангистерэктомии с резекцией большого сальника. По результату гистологического исследования был подтвержден низкодифференцированный эндометриодный рак с инвазией в верхнюю треть цервикального канала и метастазами в лимфатические узлы.

После оперативного лечения больной проведен курс сочетанной лучевой терапии на область регионарных лимфатических узлов (суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр) и слизистую оболочку влагалища (СОД 70 Гр),

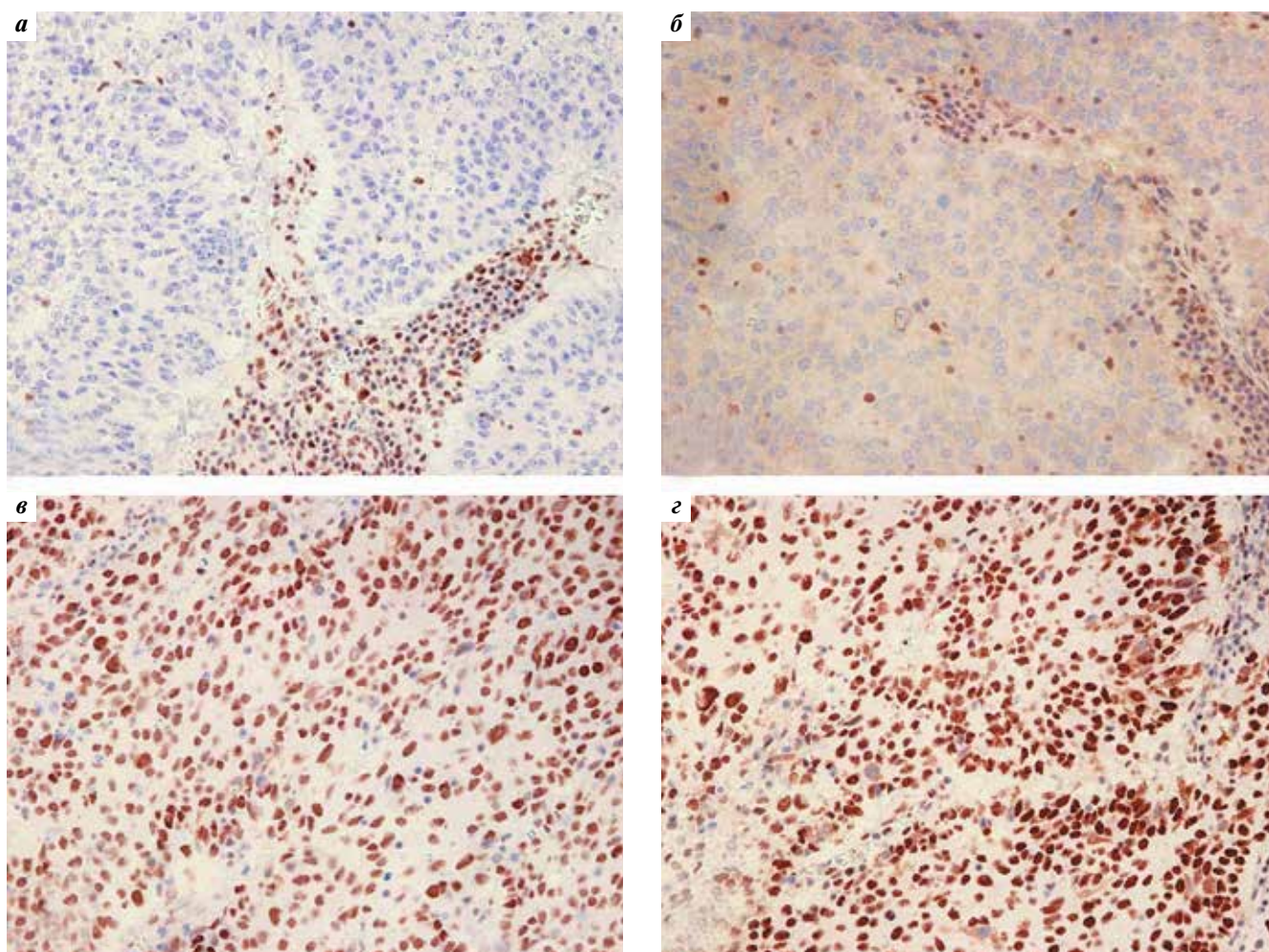


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриодной аденокарциноме, $\times 200$: отсутствие экспрессии PMS2 (а) и MLH1 (б), сохранная реакция на MSH2, MSH6 (в, г)

Fig. 1. Presence of deficient DNA mismatch repair in endometrioid adenocarcinoma. Immunohistochemical staining, $\times 200$: loss of PMS2 (a) and MLH1 (b) expression along with preserved expression of MSH2 and MSH6 (в, г)

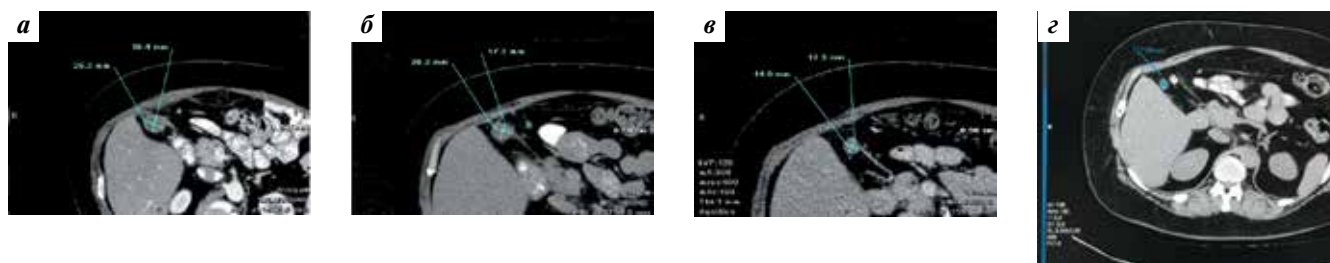


Рис. 2. Результаты компьютерной томографии: а — до анти-PD-1 терапии; б — после 3 курсов иммунотерапии; в — после 6-го курса иммунотерапии; г — спустя 10 мес после окончания лечения

Fig. 2. Computed tomography scans: а — prior to anti-PD-1 therapy; б — after 3 courses of immune therapy; в — after 6 courses of immune therapy; г — 10 months after treatment completion

а затем в адъювантном режиме выполнено 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин с интервалом в месяц (апрель, май, июнь 2017 г.). Нежелательных реакций 3–4-й степени тяжести не отмечалось. В ходе лечения наблюдалось снижение уровня СА-125 с 20,4 до 12,3 Ед/мл; уровень раково-эмбрионального антигена составлял 1,86 нг/мл. Кроме того, по данным компьютерной томографии (КТ) наблюдалось уменьшение в объеме кистозного образования в левом параметрии.

Через 4 мес после завершения последнего курса химиотерапии у пациентки развился рецидив в области культи влагалища, в связи с чем был проведен курс брахитерапии 2 оводами на глубине 0,5 см, разовая очаговая доза 5 Гр, СОД 30 Гр. При цитологическом исследовании после 5-го сеанса брахитерапии опухолевых элементов не выявлялось.

После завершения брахитерапии пациентке была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, по данным которой забрюшинно, в проекции подпеченочного пространства, выявлено образование, патологически накапливающее радиофармацевтический препарат, размерами до 6 см в диаметре, с SUV = 16,4. Пациентке проведено комбинированное лечение: 13.11.2017 выполнены видеолaparоскопия, ревизия брюшной полости, удаление внеорганный опухоли с резекцией брыжейки поперечно-ободочной кишки и большого сальника с последующим проведением (с 16.11.2017) 2 курсов химиотерапии 2-й линии (доксорубицин 50 мг/м²).

При контрольной КТ выявлено прогрессирование заболевания, появление узлового образования в брюшной полости размером 27 мм в максимальном измерении.

После получения результата гистологического заключения (эндометриоидная аденокарцинома) пациентке было проведено иммуногистохимическое исследование для оценки состояния генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1). В результате исследования был выявлен дефицит MMR, выражавшийся потерей экспрессии MLH1 и PMS2 опухолевыми клетками (рис. 1а, б).

Пациентка с 14.12.2017 по 02.06.2018 получила 8 введений пембролизумаба в режиме 2 мг/кг массы тела 1 раз в 3 нед. После 6-го введения пембролизумаба (по данным КТ от 13.04.2018) отмечалось уменьшение размеров опухолевого образования с 25,2 × 19,4 до 14,0 × 12,3 мм, ответ опухоли был расценен как частичная регрессия (рис. 2а, в). Пациентке выполнили еще 2 введения препарата, после чего терапия пембролизумабом была прекращена (по личным обстоятельствам пациентки). По результатам КТ от 11.06.2018 отмечалось сохранение эффекта проведенной терапии: размеры таргетного опухолевого очага составили 14 × 12 мм. В течение всего периода лечения данным препаратом нежелательных явлений не наблюдалось. Пациентка оставлена под динамическое наблюдение.

По данным контрольной КТ, выполненной 22.02.2019, отмечалось дальнейшее уменьшение размеров остаточной опухоли — до 12 × 10 мм (рис. 2г), при этом появления новых очагов не наблюдалось.

На сегодняшний день (май 2019 г.) признаков прогрессирования заболевания нет. С момента окончания терапии пембролизумабом пациентка в течение 13 мес находится в состоянии частичной клинической ремиссии. Следует отметить, что наблюдается дальнейшее уменьшение размеров остаточной опухоли без проведения какой-либо противоопухолевой терапии.

Обсуждение

Первоначально молекулярный фенотип MSI-h был обнаружен в наследственном неполипозном раке толстой кишки, также известном как синдром Линча [7, 8]. Наиболее распространенной злокачественной опухолью, связанной с синдромом Линча, является наследственная колоректальная карцинома, составляющая 1–3 % всех форм колоректального рака, а 2-м по встречаемости — наследственный рак эндометрия, на долю которого приходится около 2 % всех карцином эндометрия [7, 8]. В настоящее время MSI-h/dMMR-тестирование используется при выявлении опухолей, связанных с синдромом Линча, поскольку более 90 % таких опухолей имеют высокий уровень MSI-h. Данный показатель хорошо

зарекомендовал себя как эффективный генетический маркер для выявления синдрома Линча [8].

Микросателлитная нестабильность не только является отличительной чертой синдрома Линча, но и служит маркером конституционального нарушения репарации ДНК. MSI встречается в разных пропорциях при спорадических онкологических заболеваниях, в том числе при колоректальном раке, раке эндометрия, желудка, тонкой кишки, уротелиальном раке, опухолях центральной нервной системы и новообразованиях сальной железы [9, 10].

Встречаемость dMMR при раке эндометрия без учета гистологического типа составляет 20–40 % [11, 12], однако при эндометриоидном раке эндометрия MSI-h/dMMR выявляется значительно чаще: практически у каждой 2-й пациентки. Так, в исследовании R.M. Та и соавт. MSI-h была выявлена в 14 (48,2 %) из 29 случаев метастатического/рецидивного эндометриоидного рака [13]. В данном исследовании показано, что первичные опухоли могут отличаться по MSI-h/dMMR-статусу от метастатических/рецидивных опухолей. Дискордантность результатов тестирования dMMR между первичными и метастатическими опухолями составила 6,9 % [13]. Таким образом, при наличии возможности выполнения биопсии определение MSI-h/dMMR следует проводить на момент принятия решения о возможности иммуноонкологической терапии опухоли.

Было также показано, что наличие MSI-h/dMMR при раке эндометрия связано с определенными клиническими и гистологическими особенностями опухоли, а именно с ее локализацией в нижнем сегменте матки, недифференцированным/дифференцированным подтипом, смешанной морфологией, наличием высокого уровня содержания опухоль-инфильтрирующих и стромальных лимфоцитов [14].

Существуют разные методы оценки MSI при злокачественных опухолях, и они могут быть разделены на 2 основные группы: определение нарушения репарации ДНК иммуногистохимическим методом и определение MSI с помощью молекулярных тестов (метод полимеразной цепной реакции) [14].

Иммуногистохимический метод является достаточно доступным лабораторным тестом. Для проведения тестирования на dMMR используются антитела против 4 белков MMR: MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), опубликованных в 2019 г., указано, что степень консенсуса для применения данного метода сильная (8,7/10) [14]. Согласно европейским гайдлайнам проведение молекулярных исследований MSI методом полимеразной цепной реакции показано в случае неопределенных результатов иммуногистохимического теста, в том числе при наличии затруднений в интерпретации его результатов, или в случае потери только одного из маркеров (например, только MLH1 или PMS2, а не обоих). Традиционный молекулярный тест основан на определении методом полимеразной цепной реакции амплификации микросателлитных маркеров с использованием 2 возможных панелей:

- с 5 микросателлитами, включая 2 мононуклеотида (BAT-25 и BAT-26) и 3 динуклеотида (D5S346, D2S123 и D17S250);
- с 5 поли-А-мононуклеотидными повторами (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27).

Последняя из перечисленных панелей, учитывая ее более высокую чувствительность и специфичность, рекомендуется ESMO для диагностики нарушения репарации ДНК. Наличие MSI определяется как потеря стабильности у 2 из 5 микросателлитных маркеров [14].

Результаты проведенных исследований показали, что при злокачественных опухолях с MSI-h/dMMR независимо от их гистологического типа и локализации отмечается высокий уровень ответов на иммунотерапию пембролизумабом [15]. На основании полученных данных пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и зарегистрирован в Российской Федерации для иммунотерапии любой злокачественной опухоли с MSI-h/dMMR. А это значит, что у пациентов, имеющих опухоли, потенциально чувствительные к иммунотерапии, появилась возможность при прогрессировании заболевания на стандартной терапии получать высокоэффективное лечение.

Заключение

Описанный нами клинический случай иллюстрирует эффективность терапии пембролизумабом у онкологических больных с MSI-h/dMMR, а также подтверждает необходимость исследования системы MMR при эндометриоидном раке эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15(7):e268–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Liu F.S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:26–32.
4. Tinelli A., Mezzolla V., Leo G. et al. Microsatellite instability (MSI) as genomic

- markers in endometrial cancer: toward scientific evidences. *Mini Rev Med Chem* 2010;10:1356–65.
5. Weigelt B., Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2012;24:554–63. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328354e585.
6. Kunitomi H., Banno K., Yanokura M. et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer. *Oncol Lett* 2017;14(3):3297–301. DOI: 10.3892/ol.2017.6640.
7. Zaanen A., Meunier K., Sangar F. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34:155–76.
8. Karamurzin Y., Zeng Z., Stadler Z.K. et al. Unusual DNA mismatch repair-deficient tumors in Lynch syndrome: a report of new cases and review of the literature. *Hum Pathol* 2012;43:1677–87. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.012.
9. Lawes D.A., SenGupta S., Boulos P.B. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(3):201–12.
10. Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Chan T.L. et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41(1):112–7.
11. Meyer L.A., Broaddus R.R., Lu K.H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14–22.
12. Leenen C.H., van Lier M.G., van Doorn H.C. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer ≤ 70 years. *Gynecol Oncol* 2012;125:414–20. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.049.
13. Ta R.M., Hecht J.L., Lin D.I. Discordant loss of mismatch repair proteins in advanced endometrial endometrioid carcinoma compared to paired primary uterine tumors. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):401–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.012.
14. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;0:1–12. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
15. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.

Вклад авторов

Т.Т. Андабеков, М.К. Родина: анализ обзора публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Г.А. Раскин: проведение иммуногистохимического анализа и оценка его результатов, обзор публикаций по теме статьи;
К.Г. Чам, И.О. Руткин: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

T.T. Andabekov, M.K. Rodina: analysis of the review of publications of the article's theme, article writing;
G.A. Raskin: performing immunohistochemical analysis and evaluation of its results, reviewing of publications of the article's theme;
K.G. Cham, I.O. Rutkin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.Т. Андабеков/T.T. Andabekov: <https://orcid.org/0000-0001-7110-6505>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of her data.