

УДК 616.34/.35-006.6-033.2:575.224.2]-085.37
<http://doi.org/10.62546/3034-1477-2026-4-1-57-65>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С НАЛИЧИЕМ *POLE*-МУТАЦИИ

^{1,2}Суняйкин А.Б.✉, ²Апанасевич В.И., ^{1,2}Старцев С.С., ^{1,2}Усольцева И.С., ^{1,2}Парсаданова Э.Л.,
^{1,2}Кондратьев В.В.

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия

Аннотация

Введение. Метастатический колоректальный рак остается одной из актуальных проблем современной онкологии, что обусловлено высокой заболеваемостью, частым выявлением заболевания на распространенных стадиях и ограниченной эффективностью стандартных линий лекарственной терапии. В последние годы особое значение приобретает молекулярно-генетическое профилирование опухоли, позволяющее индивидуализировать выбор противоопухолевого лечения. В качестве одного из потенциальных биомаркеров чувствительности к иммунотерапии рассматриваются мутации гена *POLE*. Однако клиническая значимость отдельных вариантов *POLE*-мутаций остается неоднозначной.

Цель. Проанализировать клинический случай лечения пациентки с метастатическим колоректальным раком и выявленной мутацией *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn) с оценкой эффективности иммунотерапии ингибитором PD-1.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациентки 1954 года рождения с раком сигмовидной кишки IV стадии с метастатическим поражением печени, забрюшинных лимфатических узлов, легких и медиастинальных лимфатических узлов. Проведен анализ данных анамнеза, морфологического и молекулярно-генетического исследования, последовательности системного противоопухолевого лечения, переносимости терапии и клинического исхода.

Результаты. Пациентке последовательно проводилась лекарственная противоопухолевая терапия первой линии по схеме XELOX, терапия второй линии цетуксимабом в сочетании с FOLFIRI с последующим переходом на поддерживающий режим цетуксимаб + deGramont. По данным молекулярно-генетического исследования мутации KRAS, NRAS, BRAF, признаки MSI и амплификация HER2 не выявлены; дополнительно обнаружена мутация *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn). В связи с прогрессированием заболевания в третьей линии была назначена иммунотерапия ниволумабом. На фоне лечения отмечалась стабилизация опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1, однако сохранялась тенденция к росту метастатических очагов. Терапия была осложнена развитием нежелательных явлений, включая дерматологическую токсичность, анемию, диспепсические проявления и прогрессирование хронической болезни почек до 4-й стадии, что потребовало отмены препарата.

Закключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что наличие мутации *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn) само по себе не может рассматриваться как достаточное основание для прогнозирования эффективности иммунотерапии при метастатическом колоректальном раке. Вероятно, данный вариант не относится к функционально значимым мутациям *POLE*, ассоциированным с ультравысокой мутационной нагрузкой и выраженным ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексной интерпретации *POLE*-мутаций с учетом их функциональной значимости, MSI-статуса, уровня TMB и клинического контекста перед назначением иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический колоректальный рак, рак сигмовидной кишки, *POLE*, p.Asp291Asn, иммунотерапия, ниволумаб, ингибиторы PD-1

Для цитирования: Суняйкин А.Б., Апанасевич В.И., Старцев С.С., Усольцева И.С., Парсаданова Э.Л., Кондратьев В.В. Клинический случай терапии пациента с метастатическим колоректальным раком с наличием *POLE*-мутации // *Клинический случай в онкологии*. 2026. Т. 4, № 1. С. 57–65, <http://doi.org/10.62546/3034-1477-2026-4-1-57-65>.

Информация об авторах:

✉Суняйкин Алексей Борисович — Sunyaykin40@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5377-5843>

Апанасевич Владимир Иосифович — <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Старцев Сергей Станиславович — <https://orcid.org/0000-0001-8152-1817>

Усольцева Инесса Станиславовна — <https://orcid.org/0009-0003-8857-3275>

Парсаданова Эльвира Леоновна — <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

Кондратьев Виктор Валерьевич — <https://orcid.org/0000-0003-1040-9435>

Финансирование: статья подготовлена без спонсорской поддержки.

CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A PATIENT WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH A *POLE*-MUTATION

^{1,2}Aleksey B. Sunyaykin, ²Vladimir I. Apanasevich, ^{1,2}Sergey S. Startsev, ^{1,2}Inessa S. Usoltseva, ^{1,2}El'vira L. Parsadanova, ^{1,2}Viktor V. Kondratyev

¹Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Annotation

Introduction. Metastatic colorectal cancer remains one of the major challenges in modern oncology due to its high incidence, frequent diagnosis at advanced stages, and the limited efficacy of standard lines of systemic therapy. In recent years, molecular genetic profiling of tumors has become increasingly important, enabling individualized selection of anticancer treatment. Mutations in the *POLE* gene are considered one of the potential biomarkers of sensitivity to immunotherapy. However, the clinical significance of individual *POLE* mutation variants remains ambiguous. **Aim.** To analyze a clinical case of treatment of a female patient with metastatic colorectal cancer and an identified *POLE* c.871G>A (p.Asp291Asn) mutation, with an assessment of the efficacy of PD-1 inhibitor immunotherapy.

Materials and methods. This article presents a clinical observation of a female patient born in 1954 with stage IV sigmoid colon cancer and metastatic involvement of the liver, retroperitoneal lymph nodes, lungs, and mediastinal lymph nodes. The patient's medical history, morphological and molecular genetic findings, sequence of systemic anti-cancer therapy, treatment tolerability, and clinical outcome were analyzed.

Results. The patient sequentially received first-line systemic anticancer therapy with the XELOX regimen, followed by second-line therapy with cetuximab in combination with FOLFIRI and subsequent maintenance therapy with cetuximab plus de Gramont. Molecular genetic testing revealed no KRAS, NRAS, or BRAF mutations, no evidence of MSI, and no HER2 amplification; additionally, a *POLE* c.871G>A (p.Asp291Asn) mutation was detected. Due to disease progression, third-line immunotherapy with nivolumab was initiated. During treatment, disease stabilization was observed according to RECIST 1.1 criteria; however, a tendency toward growth of metastatic lesions persisted. Therapy was complicated by adverse events, including dermatologic toxicity, anemia, dyspeptic symptoms, and progression of chronic kidney disease to stage 4, which required discontinuation of the drug.

Conclusion. The presented clinical case demonstrates that the presence of the *POLE* c.871G>A (p.Asp291Asn) mutation alone cannot be considered sufficient grounds for predicting the efficacy of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. This variant is likely not among the functionally significant *POLE* mutations associated with ultra-high tumor mutational burden and a pronounced response to immune checkpoint inhibitors. These findings highlight the need for comprehensive interpretation of *POLE* mutations, taking into account their functional significance, MSI status, TMB level, and clinical context before immunotherapy is prescribed.

KEYWORDS: metastatic colorectal cancer, sigmoid colon cancer, *POLE*, p.Asp291Asn, immunotherapy, nivolumab, PD-1 inhibitors

For citation: Sunyaykin A.B., Apanasevich V.I., Startsev S.S., Usoltseva I.S., Parsadanova E.L., Kondratyev V.V. Clinical case of treatment of a patient with metastatic colorectal cancer with a *POLE*-mutation. *Clinical case in oncology*. 2026; 4: (1): 57–65(In Russ.). <http://doi.org/10.62546/3034-1477-2026-4-1-57-65>.

Information about the authors:

Aleksey B. Sunyaykin✉ — Sunyaykin40@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5377-5843>

Vladimir I. Apanasevich — <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Sergey S. Startsev — <https://orcid.org/0000-0001-8152-1817>

Inessa S. Usoltseva — <https://orcid.org/0009-0003-8857-3275>

El'vira L. Parsadanova — <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

Viktor V. Kondratyev — <https://orcid.org/0000-0003-1040-9435>

Funding: the article was prepared without sponsorship.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в контексте заболеваемости и смертности, и немалая доля пациентов приходится на распространенную стадию заболевания, когда основным методом лечения выступает лекарственная противоопухолевая терапия. На сегодняшний день в России и мире используется персонализированный подход к выбору терапии на основании данных молекулярно-генетического исследования. Главную роль играет наличие или отсутствие ключевых мутаций, а именно в генах семейства *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) и гене *BRAF*. Наличие мутаций в указанных генах определяет тактику выбора антиангиогенного препарата (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) в качестве таргетной терапии в дополнение к основному режиму полихимиотерапии (XELOX/FOLFOX или XELIRI/FOLFIRI). В случае выявления у пациента wild type *KRAS*/*NRAS*, *BRAF* — предпочтение отдается анти-EGFR моноклональным антителам (цетуксимаб/панитумумаб) в первой линии терапии. При этом важно помнить, что назначение анти-EGFR антител сопряжено с повышенным риском прогрессирования, в случае назначения данного класса препаратов у пациентов с наличием мутаций ключевых генов.

В случае прогрессирования заболевания на фоне терапии — производится смена лечебного режима на препараты не использовавшиеся ранее в лечении пациента (FOLFIRI/XELIRI или FOLFOX/XELOX). Что касается таргетного агента, то в случае если в первой линии использовались анти-EGFR препараты в следующую линию рекомендовано добавить антиангиогенный агент. И напротив, если в первой линии использовался бевацизумаб/рамуцирумаб/афлиберцепт, то во второй линии рекомендовано продолжить антиангиогенную терапию со сменой химиотерапевтических агентов.

В качестве третьей линии лечения у пациентов, получивших иринотекан, оксалиплатин, анти-EGFR (по показаниям) и антиангиогенную терапию, рекомендована таргетная терапия мультикиназным ингибитором регорафенибом. Также существует вариант с использованием трифлуридин-типирацила, который был зарегистрирован в РФ в конце 2025 года.

Кроме вышеизложенных методов лекарственного лечения, предусмотрены варианты иммунотерапии в случае выявления MSI-H в опухоли. В дальнейшем в зависимости от сроков терапии, переносимости лечения, клинического состояния пациента и молекулярно-генетического профиля опухоли рассматриваются различные варианты re-treatment с использованием ранее эффективных режимов терапии.

Все это заставляет искать новые молекулярные мишени для терапии пациентов в последующих линиях лечения. В качестве одной из таких мишеней активно исследуется ген *POLE* (кодирует каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эpsilon).

Гены *POLE* и *POLD1* кодируют каталитические и корректирующие субъединицы ДНК-полимераз ϵ и δ , играющих ключевую роль в репликации ДНК и поддержании геномной стабильности. Мутации в экзонуклеазном домене *POLE*/*POLD1* приводят к утрате функции коррекции ошибок репликации, что сопровождается резким увеличением частоты соматических мутаций и формированием феномена ультравысокой мутационной нагрузки опухоли (ultra-high TMB) [1].

POLE/*POLD1*-мутации рассматриваются как независимый молекулярный механизм мутагенеза, отличающийся от дефекта системы репарации несоответствий ДНК (dMMR/MSI-H). В то время как MSI-H опухоли обычно характеризуются TMB в диапазоне 10–100 мутаций/Мб, при патогенных мутациях *POLE*/*POLD1* TMB может

превышать 100 мутаций/Мб и нередко сочетается с микросателлитной стабильностью (MSS). Наиболее распространенным типом мутаций при *POLE*-ассоциированных опухолях являются миссенс-мутации, тогда как для MSI-H опухолей типичны активирующие мутации [1].

Особое клиническое значение имеют патогенные мутации экзонуклеазного домена *POLE*, среди которых наиболее изучены «hotspot»-варианты P286R, V411L, S297F, A456P и S459F. Эти мутации ассоциированы с выраженным увеличением ТМВ, накоплением неоантигенов, усиленной инфильтрацией опухоли CD8 цитотоксическими Т-лимфоцитами и благоприятным прогнозом. При этом не все мутации *POLE/POLD1* являются функционально значимыми: непатогенные и варианты неопределенного значения не сопровождаются гипермутационным фенотипом и выраженным иммунным ответом, что подчеркивает необходимость молекулярной стратификации мутаций [1].

POLE-мутации наиболее подробно охарактеризованы при раке эндометрия, где они выделены в самостоятельный молекулярный подтип (по классификации TCGA) и ассоциированы с молодым возрастом пациентов, ранними стадиями заболевания, низкой частотой рецидивов и высокой выживаемостью. Аналогичные, хотя и менее однозначные данные получены при колоректальном раке, немелкоклеточном раке легкого и ряде других солидных опухолей. В ряде исследований показано, что *POLE/POLD1*-мутации могут служить независимыми предикторами ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек, независимо от MSI-статуса опухоли [1].

С точки зрения иммунотерапии, опухоли с патогенными *POLE/POLD1*-мутациями характеризуются повышенной экспрессией PD-1, PD-L1 и CTLA-4. Клинические наблюдения и ретроспективные анализы демонстрируют высокую эффективность ингибиторов PD-1 у пациентов с такими молекулярными нарушениями, включая случаи длительного ответа даже при MSS-статусе опухоли. Таким образом, *POLE/POLD1*-мутации рассматриваются как перспективные биомаркеры чувствительности к иммунотерапии, хотя их низкая распространенность и гетерогенность мутационных вариантов ограничивают широкое клиническое применение и требуют дальнейших проспективных исследований [1].

В крупном исследовании Wang и соавт. была проведена комплексная оценка распространенности мутаций *POLE* и *POLD1* и их прогностического значения для эффективности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при различных типах злокачественных новообразований. Анализ включал данные 47 721 пациента с солидными опухолями [2].

Частота соматических мутаций *POLE* и *POLD1* в общей популяции опухолей составила 2,79% и 1,37% соответственно. Наиболее высокая распространенность мутаций выявлена при раке кожи, раке эндометрия, меланоме, колоректальном раке, раке легкого, мочевого пузыря и опухолях пищевода-желудочного перехода [2].

При анализе когорты пациентов, получавших иммунотерапию, было показано, что наличие мутаций *POLE/POLD1* достоверно связано с улучшением общей выживаемости. Медиана общей выживаемости у пациентов с мутациями *POLE/POLD1* составила 34 мес, тогда как у пациентов без данных мутаций — 18 мес. Важно отметить, что большинство пациентов с *POLE/POLD1*-мутациями имели микросателлитно-стабильные опухоли (MSS или MSI-L), что указывает на независимую от MSI-H роль данных мутаций в прогнозировании ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек [2].

Мутации *POLE/POLD1* являются независимым предиктором клинической пользы от иммунотерапии. При этом не выявлено значимых различий в общей выживаемости между пациентами с MSI-H опухолями и пациентами с *POLE/POLD1*-мутациями без MSI-H, что подчеркивает сопоставимую клиническую значимость этих молекулярных маркеров [2].

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают, что мутации *POLE/POLD1* являются перспективными биомаркерами эффективности иммунотерапии, позволяющими идентифицировать группу пациентов с высокой вероятностью клинического ответа на ингибиторы PD-1/PD-L1 и CTLA-4, включая пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших проспективных клинических исследований, часть из которых уже инициирована на основании полученных данных [2].

Что касается непосредственно колоректального рака, то клиническая эффективность иммунотерапии в группе

POLE/POLD1-дефицитного метастатического колоректального рака оказалась высокой: объективный противоопухолевый ответ был достигнут у 89% пациентов, что статистически значимо превышало данный показатель в группе dMMR/MSI-H (54%). Кроме того, у пациентов с *POLE/POLD1* дефицитом отмечалось достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования и тенденция к улучшению общей выживаемости [3].

Дополнительный молекулярный анализ показал, что чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек определяется не просто наличием мутаций в генах *POLE* или *POLD1*, а выраженностью характерного мутационного сигнатурного профиля. Непатогенные и «пассажирные» варианты данных генов не ассоциировались с клинической пользой от иммунотерапии [3]. Это соотносится и с данными X. Ma и соавт.

На сегодняшний день опубликованы различные клинические наблюдения лечения пациентов с наличием *POLE* мутации. В клиническом наблюдении, представленном T.S. Gerber и соавт., описан редкий случай недифференцированной карциномы желчного пузыря у пациентки 30 лет без онкологического анамнеза. Заболевание манифестировало острыми болями в верхних отделах живота и повышением воспалительных маркеров, а по данным визуализирующих методов первоначально расценивалось как осложненный холецистит с перфорацией и формированием абсцесса печени. В ходе хирургического вмешательства с холецистэктомией и резекцией сегментов печени была выявлена злокачественная опухоль, исходящая из стенки желчного пузыря и инфильтрирующая прилежащую печеночную ткань. Гистологическое и молекулярно-генетическое исследования подтвердили наличие недифференцированной карциномы с дефицитом компонентов комплекса SWI/SNF, утратой экспрессии SMARCA2 и PBRM1, а также мутациями в генах *KRAS*, *TP53* и *POLE*. Несмотря на проведенное хирургическое лечение и послеоперационную терапию, течение заболевания носило крайне агрессивный характер и летальный исход наступил в течение 10 мес с момента постановки диагноза, что подчеркивает неблагоприятный прогноз подобных опухолей [4].

В клиническом наблюдении, представленном D. Xiang и соавт., описан случай колоректального рака у пациента 34 лет с атипичным

и длительным течением заболевания, проявлявшимся внутрибрюшными абсцессами на протяжении более 18 мес до верификации опухоли. Несмотря на многократные хирургические вмешательства и повторные колоноскопии, злокачественное новообразование длительное время не выявлялось. Лишь при повторном обследовании была диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома ободочной кишки с местной инвазией в поджелудочную железу. Молекулярно-генетическое исследование показало микросателлитную стабильность опухоли (MSS), однако выявило патогенную мутацию *POLE* (P286R) и крайне высокий уровень мутационной нагрузки опухоли (ТМВ около 120 мутаций/Мб). Стандартная химиотерапия на основе оксалиплатина оказалась неэффективной, тогда как последующее применение ингибитора PD-1 в сочетании с антиангиогенной терапией привело к выраженному и длительному объективному ответу. Данное наблюдение подчеркивает клиническую значимость молекулярного профилирования опухолей и возможность высокой чувствительности MSS-колоректального рака с мутацией *POLE* к иммунотерапии [5].

Есть клинические данные о применении ингибитора PD-L1 синтилимаба в сочетании с антиангиогенной терапией бевацизумабом в третьей линии лечения пациентки со светлоклеточным раком яичников. У пациентки выявлена патогенная мутация *POLE* (p.P286R) и экстремально высокий уровень опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ). На фоне иммунотерапии была достигнута выраженная регрессия опухоли, что позволило выполнить хирургическое вмешательство. По результатам операции был зафиксирован полный ответ (pCR). В дальнейшем пациентка получала иммунотерапию синтилимабом и бевацизумабом, без признаков рецидива на протяжении наблюдения. На момент последнего опубликованного обследования общая выживаемость составила 35 мес, а безрецидивная — 24 мес после операции [6].

В клиническом наблюдении Y. Wang и соавт. представлен случай синхронного колоректального рака у пациента 40 лет, характеризовавшийся множественными опухолевыми очагами в прямой, восходящей и слепой кишке. По данным гистологического и молекулярно-генетического исследования опухоль была представлена аденокарциномой с микросателлитной нестабильностью высокого уровня (MSI-H),

высокой опухолевой мутационной нагрузкой и наличием мутации гена *POLE*. Пациент отказался от хирургического лечения, в связи с чем была выбрана комбинированная стратегия, включающая локально направленную фотодинамическую терапию (ФДТ) и системное противоопухолевое лечение. После проведения краткосрочного курса ФДТ в сочетании с иммунотерапией и таргетной терапией был достигнут быстрый клинический ответ: уже после двух циклов лечения отмечена полная регрессия опухолевых очагов по данным эндоскопического и лучевого контроля. В дальнейшем сохранялся стойкий полный клинический ответ без признаков прогрессирования на протяжении не менее 21 месяца наблюдения. Представленный случай демонстрирует потенциал комбинированного применения локальных методов воздействия и иммунотерапии у пациентов с колоректальным раком, ассоциированным с MSI-H и мутацией *POLE* [7].

Цель

Проанализировать клинический случай лечения пациентки с метастатическим колоректальным раком и выявленной мутацией *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn) с оценкой эффективности иммунотерапии ингибитором PD-1.

Материалы и методы

Представлено клиническое наблюдение пациентки 1954 года рождения с раком сигмовидной кишки IV стадии с метастатическим поражением печени, забрюшинных лимфатических узлов, легких и медиастинальных лимфатических узлов. Проведен анализ данных анамнеза, морфологического и молекулярно-генетического исследования, последовательности системного противоопухолевого лечения, переносимости терапии и клинического исхода.

Клинический случай

Пациентка К., 1954 года рождения, наблюдается с диагнозом «рак сигмовидной кишки», морфологически подтвержденная аденокарцинома низкой степени злокачественности (low grade) (ПГИ № 2190/23 от 10.05.2023). Заболевание диагностировано на стадии T3N1M1 (метастазы в печень и забрюшинные лимфатические узлы), IV стадия, осложненное субкомпенсированным стенозом кишечника.

С июня 2023 г. пациентке проведена системная противоопухолевая терапия пер-

вой линии по схеме XELOX (капецитабин + оксалиплатин) в период с 02.06.2023 по 16.10.2023. На фоне лечения выполнено молекулярно-генетическое исследование: мутации *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* не выявлены, признаки MSI и амплификации HER2 отсутствовали.

В декабре 2023 г. отмечено прогрессирование опухолевого процесса с развитием метастатического поражения лимфатических узлов брюшной полости и легких. В связи с осложнением опухолевого процесса в виде кишечной непроходимости пациентке выполнено хирургическое вмешательство — выведение колостомы (23.12.2023).

С февраля 2024 г. проведена химиотерапия второй линии по схеме цетуксимаб + FOLFIRI (14.02.2024–05.06.2024). После достижения контроля заболевания пациентка переведена на поддерживающую терапию (цетуксимаб + deGramont) с июня по декабрь 2024 г. Дополнительно проведено молекулярно-генетическое исследование от 02.04.2024: выявлена мутация гена *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn), что может иметь значение для выбора иммунотерапевтической опции.

В январе 2025 г. вновь зарегистрировано прогрессирование заболевания с ростом метастатических очагов в легких и медиастинальных лимфатических узлах. В качестве третьей линии лечения пациентке назначена иммунотерапия препаратом ниволумаб, начиная 12.02.2025.

На фоне лечения отмечались нежелательные явления: дерматологическая токсичность 1 степени, анемия 1 степени, гипопропротеинемия, эпизоды тошноты и рвоты (2–3 степени) с последующим улучшением.

В июле 2025 г. зафиксировано прогрессирование хронической болезни почек с развитием ХБП 4 стадии (клиренс креатинина 14,8 мл/мин), что потребовало отмены ниволумаба. Пациентке рекомендовано наблюдение нефролога и коррекция почечной недостаточности, включая возможность гемодиализа.

Последняя госпитализация от 18.06.2025. В дальнейшем пациентке была рекомендована консультация нефролога с использованием процедуры гемодиализа при наличии показаний. Со стороны опухолевого процесса на момент последнего введения ниволумаба отмечалась стабилизация процесса по критериям RECIST 1.1, однако отмечалась некоторая склонность к росту метастатических очагов.

Несмотря на назначенную терапию ингибитором PD-1, заболевание продолжило прогрессировать, что в конечном итоге привело к ухудшению общего состояния и летальному исходу пациентки 05.09.2025, в сопоставимые сроки с естественным течением агрессивного мКРР.

Обсуждение

Ключевой момент для прогноза ответа на иммунотерапию — это тип *POLE*-мутации. Литература выделяет: Loss-of-proofreading (LOP) *POLE* мутации — классические варианты в домене экзонуклеазы, приводящие к ультрагипермутационному фенотипу, такие мутации ассоциированы с высокой частотой объективных ответов и ростом ВБП и ОБ при использовании иммунотерапии. Non-LOP *POLE* мутации — часто не сопровождаются существенным повышенным ТМБ, что делает их биологически ближе к *POLE*-wildtype опухолям [8].

В представленном наблюдении пациентка с *POLE*-мутацией с.871G>A (p.Asp291Asn) не продемонстрировала ответа на иммуноте-

торых вариантов с *POLE*-мутацией при MSS опухолях может давать ответ на иммунотерапевтические опции [9].

Кроме того, данные о ТМБ отсутствуют. В современных исследованиях MSS опухоли с высоким ТМБ (>50 mut/Mb) демонстрировали некоторую чувствительность к иммунотерапии, но такие случаи чаще коррелируют с истинно гипермутационными профилями, например при LOP *POLE* [10].

Иммунотерапия была назначена в третьей линии лечения при прогрессировании, что встречается реже в регистрационных испытаниях. У пациентов с выраженным истощением иммунной системы и быстрым клиническим прогрессированием биологические маркеры ответов могут быть подавлены или недостаточны для действия PD-1 блокады.

Выводы

Вышеописанный клинический случай позволяет нам сделать вывод, что мутация *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn) не является предиктивной и назначение иммунотерапевтических

Таблица

Table

Прогностические особенности *POLE*-вариантов

Prognostic features of *POLE* variants

Категория мутаций <i>POLE</i>	Молекулярные характеристики	Клиническая значимость
LOP (proofreading-deficient)	Высокий ТМБ, выраженная неоантигенность	Высокий ЧОО/ВБП после иммунотерапии
Non-LOP/неопределенные варианты	Низкий/умеренный ТМБ, нет ультрагипермутации	Ответ на иммунотерапию аналогичен wild-type, чаще резистентность
Другое	Не влияет на функцию <i>POLE</i>	Не является маркером ответа на иммунотерапию

рапию ниволумабом, в то время как заболевание прогрессировало. Мутация p.Asp291Asn не относится к хорошо описанным вариантам, которые функционально приводят к потерям proofreading-функции. Наличие «неопределенного» или незначимого варианта снижает вероятность значимого антигенного пейзажа и выраженной иммунной инфильтрации, необходимых для эффективности иммунотерапии [8].

Пациентка имела MSS-статус опухоли без признаков высокой MSI. Большинство MSS опухолей характеризуются низкой ТМБ и «холодным» иммунным микроокружением, что традиционно ассоциируется с низкой чувствительностью к монорежиму иммунотерапии, хотя и было показано, что наличие неко-

опций может оказаться неоправданной тратой бюджетных средств здравоохранения. Более того, назначая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, мы рискуем столкнуться с рядом нежелательных явлений разной степени выраженности, которые могут оказаться трудно купируемыми.

В представленном случае у пациентки развился ряд побочных эффектов разной степени выраженности, в частности она столкнулась с дерматологической токсичностью, анемией, периодической тошнотой и рвотой, а в итоге и ХБП 4 степени, что привело к отмене иммунотерапии. Таким образом, вероятно, что назначение иммунологических препаратов у пациентов с мутацией *POLE* с.871G>A (p.Asp291Asn) нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ma X., Dong L., Liu X., Ou K., Yang L. *POLE/POLD1* mutation and tumor immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022; 41. Article 216. doi: 10.1186/s13046-022-02422-1. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-022-02422-1>.
2. Wang F., Zhao Q., Wang Y.-N., Jin Y., He M.-M., Liu Z.-X., Xu R.-H. Evaluation of *POLE* and *POLD1* mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types. *JAMA Oncology*. 2019; 5 (10): 1504–1512. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2963. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2748391>.
3. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., Artz O., Marabelle A., André T. et al. Immune checkpoint inhibitors for *POLE* or *POLD1* proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2024; 35 (7): 643–652. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.009. Available at: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(24\)00104-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)00104-2/fulltext).
4. Gerber T.S., Agaimy A., Hartmann A. et al. SWI/SNF-deficient undifferentiated/rhabdoid carcinoma of the gallbladder carrying a *POLE* mutation in a 30-year-old woman: a case report. *Diagnostic Pathology*. 2021; 16 (52). doi: 10.1186/s13000-021-01112-4. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13000-021-01112-4>.
5. Xiang D., Fu G., Chen Y., Chu X. *POLE* (P286R) mutation in a case of recurrent intestinal leakage and its treatment. *Frontiers in Oncology*. 2023; 13. Article ID 1028179. doi: 10.3389/fonc.2023.1028179. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1028179/full>.
6. Li S., Zhang J., Du W., Ren X., Zhang X. Pathologic complete response to immune checkpoint inhibitor in a stage IIIB ovarian clear cell carcinoma patient with *POLE* mutation resistant to platinum-based chemotherapy: a case report. *Gland Surgery*. 2022; 11 (9): 1562–1567. doi: 10.21037/gs-22-420. Available at: <https://gs.amegroups.org/article/view/101622/html>.
7. Wang Y., Gao L., Ma B., Shi J., Yin Z., Zhu W., Chen H. Accelerated clinical response achieved by combining short-term tumor-directed photodynamic therapy with immunotherapy-based systemic therapies in synchronous colorectal cancer with MSI-H and *POLE* mutation: a case report. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15. Article ID 1402334. doi: 10.3389/fimmu.2024.1402334. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1402334/full>.
8. Maddalena G., Zeineddine F.A., Chowdhury S. et al. Prognosis and treatment response stratification according to loss of proofreading (LOP) *POLE* variants. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2025; 13. e012190. doi: 10.1136/jitc-2025-012190. Available at: <https://jitc.bmj.com/content/13/11/e012190>.
9. Huang Z., Li C., Huang Y., Liang W., Tao H. Efficacy and safety of PD-1/L1 inhibitors as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Front. Immunol*. 2024; 15: 1425596. doi: 10.3389/fimmu.2024.1425596. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1425596/full>.
10. Kondratyeva O., Sonay T.B., Zlobec I., Anisimova M. Tumor mutational burden predicts neoantigen profiles and immunotherapy response in microsatellite stable tumors across different cancer types. *Front Immunol*. 2026. Jan 8; 16: 1582464. doi: 10.3389/fimmu.2025.1582464. PMID: 41583482; PMCID: PMC12824007. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1582464/full>.

Вклад авторов:

А. Б. Суняйкин: 40%; существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

В. И. Апанасевич: 20%; доработка или исправление рукописи; окончательное утверждение для публикации.

С. С. Старцев: 10%; доработка или исправление рукописи.

И. С. Усольцева: 10%; доработка или исправление рукописи.

Э. Л. Парсаданова: 10%; доработка или исправление рукописи.

В. В. Кондратьев: 10%; доработка или исправление рукописи.

Author contributions:

Aleksey B. Sunyaykin: 40%; substantial contribution to the research work.

Vladimir I. Apanasevich: 20%; manuscript revision and editing; final approval of the version to be published.

Sergey S. Startsev: 10%; manuscript revision and editing.

Inessa S. Usoltseva: 10%; manuscript revision and editing.

El'vira L. Parsadanova: 10%; manuscript revision and editing.

Viktor V. Kondratyev: 10%; manuscript revision and editing.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на использование его медицинских данных в научных и образовательных целях.

Compliance with patient rights and bioethical standards. Patient signed voluntary informed consent to participate in the study and for the use of their medical data for scientific and educational purposes.

Статья поступила / Received to the editor: 29.11.2025

Прошла рецензирование / Was reviewed: 10.12.2025

Принята в печать / Accepted for publication: 08.01.2026