

BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России)

С.В.Хохлова^{✉1}, В.А.Горбунова¹, Л.Н.Любченко¹, Е.Н.Имянитов²

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ФГБУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

В последние годы основные научные направления при раке яичников связаны с попыткой индивидуализации лечения на основании молекулярно-биологических прогностических и предиктивных маркеров. В 10–15% случаев в возникновении рака яичников участвуют нарушения в генах BRCA1 и BRCA2. Главной функцией комплекса белков BRCA является регуляция восстановления двуниевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Результатом дисфункции BRCA может быть нарушение BRCA-ассоциированного механизма репарации ДНК. Как следствие, эти опухоли могут быть чрезвычайно чувствительны к ДНК-повреждающим цитостатикам – производным платины. Несколько исследований докладывает о лучшей выживаемости пациенток с наличием мутаций в генах BRCA, по сравнению со спорадическим раком яичников. Данные об особенностях течения и лечения больных раком яичников с наличием мутаций в генах BRCA1, 2 в российской популяции больных крайне скудны.

Ключевые слова: мутации BRCA1, 2, рак яичников, препараты платины.

✉SVKhokhlova@mail.ru

Для цитирования: Хохлова С.В., Горбунова В.А., Любченко Л.Н., Имянитов Е.Н. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России). Современная Онкология. 2016; 18 (1): 37–44.

BRCA-associated ovarian cancer (the experience of the Chemotherapy Department in N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia)

S.V.Khokhlova^{✉1}, V.A.Gorbunova¹, L.N.Lyubchenko¹, E.N.Imyanitov²

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²N.N.Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaya, d. 68

In recent years, the main scientific directions concerning ovarian cancer have been associated with the attempt to individualize the treatment based on prognostic and predictive molecular biological markers. The damage in BRCA1 and BRCA2 genes is identified in 10–15% of ovarian cancer cases. The main function of BRCA proteins is responsibility for repairing double-strand break in DNA by a mechanism of homologous recombination. The result of BRCA gene dysfunction is BRCA-associated DNA damage repair mechanism. As a result, these tumors can be extremely sensitive to DNA-damaging cytostatic agents – such as platinum-based drugs. Several studies show the better survival rates of patients with BRCA mutations in comparison with sporadic ovarian cancer. The information concerning the course of disease and treatment characteristics of patients with ovarian cancer associated with BRCA1, 2 mutations in the Russian population of patients is extremely limited.

Key words: BRCA1, 2 mutations, ovarian cancer, platinum-based drugs.

✉SVKhokhlova@mail.ru

For citation: Khokhlova S.V., Gorbunova V.A., Lyubchenko L.N., Imyanitov E.N. BRCA-associated ovarian cancer (the experience of the Chemotherapy Department in N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia). Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 37–44.

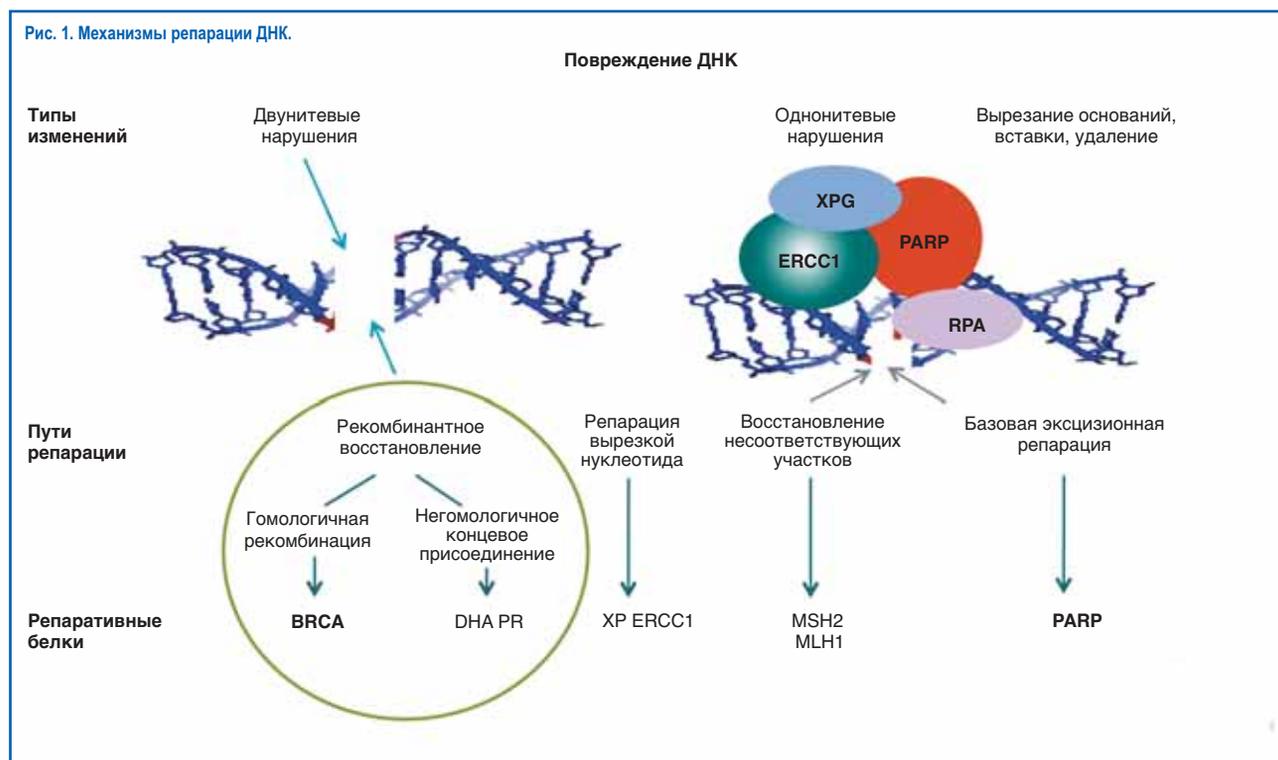
Введение

Проблема лечения рака яичников (РЯ) по-прежнему занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. В России в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями среди женского населения, по данным 2013 г., РЯ занимает 8-е место и 7-е – по смертности [1].

В последние годы основные научные направления при РЯ связаны с попыткой индивидуализации лечения на основании молекулярно-биологических прогностических и предиктивных маркеров. В 10–15% случаев в возникновении РЯ участвуют нарушения в генах BRCA1 и BRCA2. Частота этих мутаций неодинаковая для всех этнических групп. Например, 30–40% женщин-евреек, страдающих раком яичников, являются носителями от 1 до 3 мутаций в этих генах. В России мутации в генах BRCA выявляются у

каждой 9-й женщины, больной РЯ. Мутации BRCA1 приводят к развитию РЯ в 37% случаев к 70 годам, а мутация BRCA2 – к развитию РЯ в этом возрасте в 21% случаев [2, 3, 5–8]. BRCA является геном-супрессором, который подавляет опухолевый рост и поддерживает стабильность генетического аппарата клеток. Белки, кодируемые геном BRCA, участвуют в репарации ДНК, обеспечивая целостность генома. Главной функцией комплекса белков BRCA является регуляция восстановления двуниевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (рис. 1) [15–17, 20]. Результатом дисфункции BRCA может быть нарушение BRCA-ассоциированного механизма репарации ДНК. Как следствие, эти опухоли могут быть чрезвычайно чувствительны к ДНК-повреждающим цитостатикам – производным платины. В результате того, что механизм гомологичной рекомбинации не работает, в клетках с

Рис. 1. Механизмы репарации ДНК.



BRCA1-дисфункцией не происходит восстановления ДНК. Применение препаратов платины приводит к гибели опухолевых клеток [4, 9, 23–25]. На основании этих данных было высказано предположение, что BRCA1-дисфункция может быть потенциальным биомаркером чувствительности к химиотерапии (ХТ) с включением препаратов платины.

В восстановлении ДНК принимают участие еще 3 репаративные системы, где поли(АДФ-рибозы)-полимераза (PARP) играет важную роль в базовой эксцизионной репарации однонитевых разрывов ДНК. Ингибиторы PARP фиксируют PARP-1 в месте однонитевого разрыва ДНК, образуя крупный ДНК-ассоциированный комплекс. Во время удвоения ДНК участки с фиксированной PARP-1 вызывают распад репликационной вилки с образованием двунитевых обрывов ДНК, для восстановления которых и требуется гомологичная рекомбинация. Гены опухолевых супрессоров BRCA1, BRCA2 и являются ключевыми компонентами гомологичной рекомбинации.

Опухоли со скомпрометированной способностью восстанавливать двунитевые разрывы ДНК с помощью гомологичной рекомбинации, с BRCA1 или BRCA2-мутациями, очень чувствительны к блокаде нормального восстановления однонитевых разрывов ДНК с участием PARP через PARP-ингибирование. При BRCA1 или BRCA2-мутациях и ингибировании PARP возникает феномен синтетической летальности, когда полностью теряется способность восстановления ДНК в опухолевых клетках BRCA-ассоциированного рака. Поэтому ингибирование PARP может быть особенно эффективно для BRCA-мутированных больных [26, 27].

Для славянской этнической группы определен ряд характерных значимых мутаций BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153 delA) и в гене BRCA2 (6174delT), возникновение которых приводит к развитию рака молочной железы или РЯ [5–8].

При низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичников герминальные (наследственные) мутации в генах BRCA1/2 выявляются у 15% больных, а различные нарушения функции BRCA доходят до 50% [11, 12, 14]. Несколько исследований докладывают о лучшей выживаемости пациенток с наличием мутаций в генах BRCA, по сравнению со спорадическим РЯ [21–23]. I.Cass и соавт. провели анализ 139 женщин евреек-ашкенази с распро-

страненным РЯ на носительство мутаций. Процент женщин – носительниц герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 составил 48%, при этом 17% пациенток имели мутации в гене BRCA2. В группе с наличием мутаций пациентки были моложе (50 лет по сравнению с 59 годами; $p=0,01$), и не встречалась высокодифференцированная аденокарцинома яичников (0 по сравнению с 6; $p=0,042$), по сравнению с группой пациенток со спорадическим раком, по всем остальным характеристикам группы были схожи. Оптимальная циторедукция была проведена 90% пациенток в группе с наличием мутации и 96% – со спорадическим раком. Медиана продолжительности жизни (МПЖ) BRCA-ассоциированных больных составила 91 мес по сравнению с 54 мес у больных со спорадическим раком ($p=0,046$), а медиана интервала без лечения после первичной терапии составила 49 и 19 мес соответственно, но данные статистически недостоверны ($p=0,16$) [13]. Однако медиана интервала без лечения у больных с наличием мутации BRCA2 была выше и составила 57 мес по сравнению с 40 мес у больных с мутацией BRCA1 ($p=0,2$), хотя различия также не носили достоверного характера. Проект Cancer Genome Atlas у 316 пациенток с низкодифференцированной аденокарциномой яичников провел анализ лечения больных в зависимости от статуса гена BRCA. Из всей популяции пациенток 86% больных были еврейками, но не ашкенази, и только 7% были ашкенази и по 3% составили пациентки-афроамериканки и азиатки. Все больные получали платиновую терапию в качестве первичной терапии и 94% – с добавлением таксанов. Мутации в гене BRCA1 встречались у 11,7% пациенток, а в гене BRCA2 – у 9,2%. Пятилетняя выживаемость достоверно лучше отмечалась только в группе BRCA2-мутированных пациенток (61%) по сравнению с больными с диким типом BRCA (25%; $p=0,002$), а 5-летняя выживаемость BRCA1-мутированных женщин достоверно не отличалась от больных с диким типом BRCA ($p=0,09$). При прямом сравнении 3-летней выживаемости без прогрессирования (БВП) пациенток – носительниц BRCA2 и BRCA1-мутации отмечены достоверные различия (44% по сравнению с 22%; $p=0,05$). Медиана интервала без лечения после первичной платиновой терапии у больных с мутацией в BRCA2-гене составила 18,0 мес, при BRCA1-мутации – 12,5 мес, а у больных с диким типом BRCA – 11,7 мес ($p=0,02$) [23, 24].

В метаанализе, проведенном Q.Zhong и соавт., куда вошло 27 статей, опубликованных в PUBMED и EMBASE, были продемонстрированы лучшие результаты и ВБП у больных с наличием и BRCA1, и BRCA2-мутаций (отношение рисков – ОР 0,65; 95% доверительный интервал – ДИ 0,52–0,81 – для носительниц мутаций BRCA1; ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80 – для носительниц мутаций BRCA2), и продолжительности жизни (ОР 0,76; 95% ДИ 0,70–0,83 – для носительниц мутаций BRCA1; ОР 0,58; 95% ДИ 0,50–0,66 – для носительниц мутаций BRCA2) [25]. Пациентки с наличием мутаций BRCA1 и BRCA2 в большинстве исследований, но не во всех, демонстрируют корреляцию с ответом на платиновую терапию и лучшей выживаемостью по сравнению с больными с отсутствием данных мутаций. В известном исследовании по изучению интраперитонеального (и/п) введения ХТ, в котором также изучали уровень экспрессии белка BRCA1, синтезированного одноименным геном, были отмечены достоверные преимущества интраперитонеального введения терапии только в группе пациенток с дефицитом белка BRCA1 (медиана ВБП – МВБП при внутривенном (в/в) введении ХТ составила 18,7 мес по сравнению с 34,2 мес в группе и/п введения; $p=0,002$, и МПЖ при в/в введении ХТ составила 47,7 мес по сравнению с 84,1 мес в группе и/п введения; $p=0,0002$), а в группе больных с нормальным или повышенным содержанием белка BRCA1 достоверных различий между внутривенным и интраперитонеальным введением ХТ не было (МВБП при в/в введении ХТ составила 17,7 мес по сравнению с 20,1 мес в группе и/п введения; $p=0,787$, и МПЖ при в/в введении ХТ составила 50,4 мес по сравнению с 58,1 мес в группе и/п введения; $p=0,818$) [10, 18]. Такую закономерность авторы объясняют более высокими дозами цисплатина в группе пациенток с интраперитонеальным введением ХТ, так как в исследовании K.Leunen и соавт. (у 14 пациенток с рецидивами РЯ и наличием мутации BRCA1 был изучен dose-dense-режим ХТ карбоплатином АUC 2,7 с паклитакселом – 60 мг/м² в еженедельном режиме) объективный ответ у больных достиг 100% [19]. В исследовании T.Safra и соавт. изучали эффективность других цитостатиков у пациенток с носительством мутации в генах BRCA1 и 2. Отмечен лучший эффект доксорубина, гемцитабина у пациенток с мутациями BRCA, чем у больных с отсутствием мутаций, и отсутствие преимуществ в эффективности лечения в группе больных с наличием мутации, таксанов и топотекана [22].

В настоящее время появляется ряд препаратов, ингибирующих PARP, которые демонстрируют высокую эффективность лечения у пациенток с носительством мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Препарат олапариб в I–II фазе исследований продемонстрировал высокую эффективность в дозовом режиме 400 мг 2 раза в день с приемлемой переносимостью в виде рвоты 1, 2-й степени и слабости 1, 2-й степени, с ВБП 5,7 мес при лечении дозой 400 мг 2 раза в день по сравнению с 1,9 мес при лечении дозой 100 мг 2 раза в день ($p<0,001$) [28]. Далее олапариб изучался в дозе 400 мг 2 раза в день как поддерживающая терапия у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ при достижении полного или частичного эффекта на платиносодержащий режим ХТ. Продemonстрировано статистически достоверное преимущество применения олапариба, особенно у пациенток с мутациями BRCA (ВБП составила 11,2 мес у пациенток с мутациями BRCA по сравнению с 4,3 мес у больных со спорадическим РЯ; $p<0,0001$). Промежуточный анализ общей выживаемости не показал преимуществ, но 23% больных с мутациями в генах BRCA, которые не получали олапариба, при прогрессировании были переведены на олапариб и на сегодня зрелость данных составляет только 58% [29].

Однако в дополнительном анализе с исключением центров, где проводился кроссовер олапарибом у BRCA-мутированных больных при прогрессировании на плацебо, отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости у пациенток с наличием мутации BRCA, которые получали олапариб в данном исследовании в под-

держивающей терапии, по сравнению с плацебо (34,9 мес по сравнению с 26,6 мес; $p=0,039$).

Материалы и методы (определение мутаций гена BRCA1, 2)

154 пациентки с РЯ были тестированы на носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Забор крови на наличие герминальных мутаций осуществлялся большим первичным РЯ или с рецидивом заболевания в период с 2009 по 2012 г., вне зависимости от наличия семейного онкологического анамнеза. Так как мутация в гене BRCA2 отмечалась только у 1 пациентки, мы оценивали эту больную вместе с группой BRCA1-мутированных пациенток и охарактеризовали данную группу как BRCA-позитивную. В группу BRCA-позитивного РЯ вошли 34 больные, из них 23/34 (68%) женщины были с мутацией BRCA1 5382 ins C, 3/34 (9%) – с мутацией BRCA1 2080 del A и 4/34 (11,8%) – с мутацией BRCA1 4153 del A. По 1 пациентке имели редкие мутации BRCA1 T300/G, BRCA1 M1V (120A>G), BRCA1 185 del AG. Только у 1 больной была обнаружена мутация в гене BRCA2 (BRCA2 6174 del T). Мутация гена BRCA1 5382 ins C – инсерция цитозина в позиции 5382. Мутация гена BRCA1 T300/G – замена одного нуклеотида тимина на гуанин, этот вариант в соответствии с номенклатурой является миссенс-мутацией. Мутация гена BRCA1 185 del AG – делеция аденина и гуанина в позиции 185 последовательности ДНК гена BRCA1.

Из 34 BRCA-позитивных пациенток 22/34 (65%) имелиотягощенный семейный онкологический анамнез, 8/34 (24%) не имели семейного онкоанамнеза. В группе пациенток, у которых не было обнаружено носительства мутации в генах BRCA, у 78/120 (65%) также были родственники с наличием опухолевых заболеваний, таких как рак молочной железы, РЯ и рак желудка. Преобладающим гистотипом опухоли у пациенток в обеих группах был серозный рак. Важно отметить, что из 3 пациенток с муцинозной аденокарциномой яичников, тестированных на носительство мутаций в генах BRCA, 1 больная, что составило 3% от всех BRCA-позитивных больных, имела мутацию в гене BRCA1, и самую распространенную (BRCA1 5382 ins C). Возможно это связано с ошибкой патоморфологов. Три пациентки – 3/34 (9%) из BRCA-позитивных больных были с эндометриальной аденокарциномой яичников и у 1/34 (3%) больной был поставлен диагноз рака маточной трубы. У большинства больных с наличием мутаций была низкодифференцированная аденокарцинома яичников. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Среди больных с наличием мутации в гене BRCA 6/34 (18%) имели опухоль умеренной степени дифференцировки. Медиана возраста пациенток на момент постановки диагноза для BRCA-позитивных больных РЯ составила 53 года (диапазон от 33 до 70 лет) и была такой же, как медиана возраста в группе с отсутствием данных мутаций (медиана 53, диапазон от 26 до 79 лет). Мутации чаще встречались у пациенток с III–IV, чем с I–II стадией заболевания (91%, $n=31/34$ по сравнению с 9%, $n=3/34$ соответственно).

Из всех 30 больных IC–II стадии заболевания, тестированных на наличие мутаций, только 3/30 (10%) были BRCA-позитивные. Из 124 пациенток III–IV стадии РЯ у 31/124 больной были найдены мутации в гене BRCA, что соответствовало 25% из всех тестированных больных. Из группы BRCA-позитивных пациенток, которым выполнена первичная циторедукция, процент проведенных первичных циторедуктивных операций был выше, чем в группе больных с отсутствием мутаций – 74% ($n=25/34$), по сравнению с 60% ($n=72/120$) соответственно. У BRCA-позитивных пациенток отмечался меньший процент оптимальных циторедукций (35%, $n=12/34$) по сравнению с женщинами без данных мутаций (47%, $n=56/120$). Все тестированные больные в 1-й линии ХТ и неoadъювантном режиме получали ХТ препаратами платины. Семь больных получили ХТ монотерапией платиной и 27 – препаратами платины с таксанами.

Таблица 1. Характеристика пациенток в зависимости от статуса BRCA		
Показатель	BRCA-положительный (n=34)	BRCA-негативный (n=120)
Возраст постановки диагноза, медиана	53 (33–70)	53 (26–79)
Год постановки диагноза, диапазон	1999–2012	1995–2012
Стадия		
IC	1/34 (3%)	11/120 (9%)
IIB	0	13/120 (11%)
IIC	2/34 (6%)	3/120 (3%)
IIIA	0	3/120 (3%)
IIIB	1/34 (3%)	7/120 (6%)
IIIC	24/34 (71%)	63/120 (53%)
IV	6/34 (18%)	20/120 (17%)
Гистологический тип		
серозная аденокарцинома	29/34 (85%)	97/120 (81%)
муцинозная аденокарцинома	1/34 (3%)	2/120 (2%)
светлоклеточная	0	3/120 (3%)
эндометриоидная	3/34 (9%)	13/120 (11%)
рак маточной трубы	1/34 (3%)	3/120 (3%)
смешанная опухоль	0	2/120 (2%)
Степень дифференцировки опухоли		
G1	0	17/120 (14%)
G2	6/34 (18%)	22/120 (18%)
G3	19/34 (56%)	42/120 (35%)
неизвестно	9/34 (26%)	39/120 (33%)
Вариант циторедукции		
первичная	25/34 (74%)	72/120 (60%)
интервальная	9/34 (26%)	45/120 (38%)
не было операции	0	1/120 (1%)
неизвестно	0	2/120 (2%)
Объем циторедукции		
оптимальная	12/34 (35%)	56/120 (47%)
субоптимальная	22/34 (65%)	59/120 (49%)
нет операции	0	5/120 (4%)
Мутации BRCA		
BRCA1 5382 ins C	23/34 (68%)	–
BRCA1 2080 del A	3/34 (9%)	–
BRCA1 T300 G	1/34 (3%)	–
BRCA1 4153 del A	4 (11,8%)	–
BRCA1 M1V (120A>G)	1/34 (3%)	–
BRCA1 185 del AG	1/34 (3%)	–
BRCA2 6174 del T	1/34 (3%)	–
Наличие семейного анамнеза		
есть	22/34 (65%)	78/120 (65%)
нет	8/34 (24%)	20/120 (17%)
неизвестно	4/34 (12%)	17/120 (14%)

Одна пациентка, у которой была обнаружена мутация в гене BRCA2, была еврейкой. На момент оценки данных она жива с продолжительностью жизни 46,5 мес, ВВП при первичном лечении – 19,9 мес. На момент постановки диагноза была зарегистрирована IIIB стадия низкодифференцированной аденокарциномы.

Анализ мутаций в генах BRCA1, 2 проводился в нескольких лабораториях. В лаборатории РОНЦ им. Н.Н.Блохина проводился анализ методом секвенирования и смотрели всем больным 6 мутаций. В НИИ онкологии им. Н.Н.Пет-

рова, г. Санкт-Петербурга, анализ проводился методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (iCycleriQ5 RealTimeDetectionSystem (Bio-Rad) и определяли наличие трех основных мутаций в гене BRCA1 (BRCA1 5382 ins C, BRCA1 4153 del A, BRCA1 185 del AG). Учет результатов производился при оценке графиков амплификации и кривых плавления. Части больным производили анализ мутаций в лаборатории MYRIAD методом секвенирования всех экзонов и примыкающих интронов. И именно в этой лаборатории у

Таблица 2. Эффективность лечения на I этапе в зависимости от статуса BRCA

Эффективность	BRCA-положительный (n=34)		BRCA-отрицательный (n=120)		p
	абс.	%	абс.	%	
ОЭ (ПР+ЧР)	32	94	107	89	0,12
полная ремиссия	27	79	91	76	
частичная ремиссия	5	15	16	13	
Стабилизация 3 мес и более	0	0	4	3	
Прогрессирование	2	6	9	8	

Таблица 3. Объективный ответ у больных BRCA-положительным РЯ и отрицательным по BRCA-статусу РЯ в зависимости от срока рецидива

Время возникновения рецидива, мес	Число больных с рецидивом		Число больных с ОЭ на любую ХТ 2-й линии		Число больных с ОЭ на платиновую ХТ 2-й линии	
	BRCA-отрицательный (n=25)	BRCA-отрицательный (n=75)	BRCA-положительный	BRCA-отрицательный	BRCA-положительный	BRCA-отрицательный
<6	10/25 (50%)	24/75 (32%)	7/10 (70%)	10/24 (42%)	7/10 (70%)	8/24 (33%)
6-12	3/25 (15%)	16/75 (21%)	3/3 (100%)	11/16 (69%)	3/3 (100%)	9/16 (56%)
12-24	5/25 (25%)	19/75 (25%)	3/5 (60%)	17/19 (89%)	3/5 (60%)	17/19 (89%)
24	7/25 (35%)	16/75 (21%)	7/7 (100%)	12/16 (75%)	7/7 (100%)	12/16 (75%)

Рис. 2. ВБП больных в зависимости от статуса BRCA.

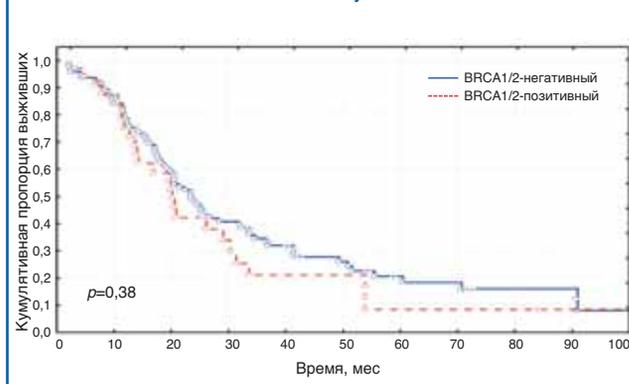


Рис. 4. ВБП у BRCA-положительных пациенток в зависимости от вида первичной терапии.

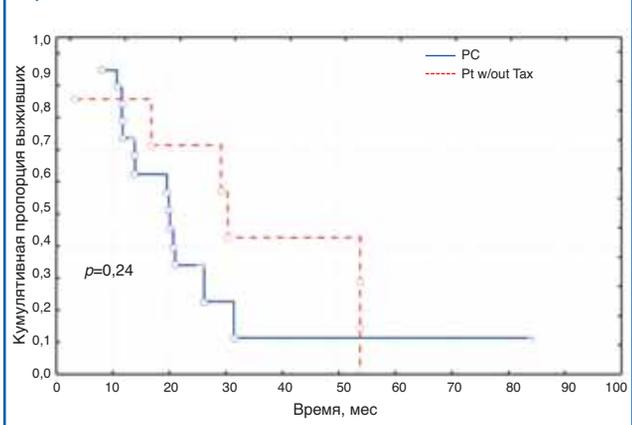
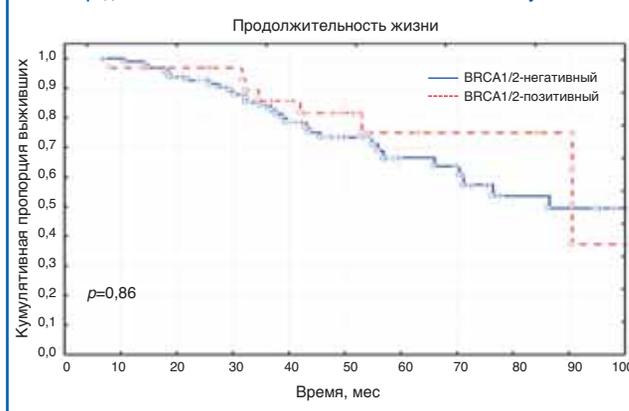


Рис. 3. Продолжительность жизни больных в зависимости от статуса BRCA.



2 больных, у которых вначале не обнаружили 4 известные мутации в генах BRCA1 и BRCA2, были определены мутации BRCA1T300G и BRCA1 M1V (120A>G).

Клинические особенности BRCA-ассоциированного РЯ

Проанализировано лечение пациенток в зависимости от статуса BRCA на I этапе. Объективный эффект (ОЭ) у BRCA-положительных больных составил 94% (n=32/34), тогда как в группе пациенток без наличия мутаций общий эффект был зарегистрирован у 89% (n=107/120) больных, различия статистически незначимы (p=0,12). Про-

цент женщин, у которых было отмечено прогрессирование заболевания, был одинаков (6%, n=2/34 и 8%, n=9/120); табл. 2.

МВБП составила 23,5 мес у больных с положительным статусом BRCA1/2 и 20,1 мес – у пациенток с отсутствием мутаций (p=0,38). Несмотря на преимущество более чем на 3 мес в ВБП в группе пациенток с BRCA-положительным статусом, различия оказались статистически недостоверны (рис. 2).

При оценке продолжительности жизни больных результаты оказались одинаковыми (МПК BRCA-положительных больных составила 90,8 мес по сравнению с 88,6 мес у пациенток с отсутствием мутаций; p=0,86); рис. 3.

Среди 34 пациенток с положительным статусом BRCA 7 больных получали ХТ без таксанов, только препаратами платины, и МВБП у них была на 10,3 мес больше, чем у пациенток, которые лечились комбинацией таксанов с препаратами платины (30,4 мес по сравнению с 20,1 мес; p=0,24), однако из-за малого числа больных различия оказались статистически недостоверны (рис. 4).

Проанализировали также частоту ответа на ХТ 2-й линии при первом рецидиве заболевания в зависимости от срока возникновения рецидива (табл. 3).

Во-первых, хочется отметить, что частота возникновения рецидива у тестированных больных на момент обработки материала составила 63% (n=75/120) у пациенток с отсутствием мутаций и 59% (25/34) – с наличием мутаций в генах BRCA. То есть немного больше больных (на 4%) с

Таблица 4. Частота объективного ответа при рецидивах у больных РЯ в зависимости от статуса BRCA		
ХТ	Ответ на ХТ (ПР+ЧР)	p
2-я линия ХТ		
Любая ХТ		
BRCA-позитивный РЯ (n=25)	20/25 (80%)	0,011
BRCA-негативный (n=75)	50/75 (67%)	
Платиносодержащая ХТ		
BRCA-позитивный РЯ (n=22)	18/22 (82%)	0,032
BRCA-негативный (n=61)	44/61 (72%)	
Неплатиносодержащая ХТ		
BRCA-позитивный РЯ (n=3)	2/3 (67%)	0,027
BRCA-негативный (n=14)	6/14 (43%)	
3-я линия ХТ		
Любая ХТ		
BRCA-позитивный РЯ (n=21)	10/21 (48%)	0,47
BRCA-негативный (n=53)	23/53 (43%)	
Платиносодержащая ХТ		
BRCA-позитивный РЯ (n=9)	6/9 (67%)	0,65
BRCA-негативный (n=16)	11/16 (69%)	
Неплатиносодержащая ХТ		
BRCA-позитивный РЯ (n=11)	5/11 (45%)	0,09
BRCA-негативный (n=37)	12/37 (32%)	

Таблица 5. Интервал без лечения при BRCA-позитивном и негативном РЯ			
Интервал без лечения	Медиана интервала без лечения, мес	Диапазон, мес	p (критерий Манна–Уитни)
Интервал между 1 и 2-й линиями ХТ			
Платиносодержащая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=34)	16,5	3,3–137,4	0,12
BRCA-негативный (n=120)	13,1		
Интервал между 2 и 3-й линиями ХТ			
Любая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=25)	10,6	0–48	0,23
BRCA-негативный (n=75)	12,0	0–154	
Платиносодержащая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=22)	13,0	0–28	0,27
BRCA-негативный (n=61)	13,5	0–154	
Неплатиносодержащая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=3)	1,0	0–3	0,51
BRCA-негативный (n=14)	2,5	0–9	
Интервал между 3 и 4-й линиями ХТ			
Любая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=21)	6,0	0–30	0,26
BRCA-негативный (n=53)	5,5	0–119	
Платиносодержащая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=9)	11,0	0–35	0,93
BRCA-негативный (n=16)	12,0	0–30	
Неплатиносодержащая ХТ			
BRCA-позитивный РЯ (n=11)	6,0	1–10	0,32
BRCA-негативный (n=37)	3,5	0–119	

позитивным статусом BRCA еще не имеют рецидива заболевания. Процент пациенток с чувствительным рецидивом (с развитием рецидива более чем через 12 мес после окончания ХТ 1-й линии) был одинаков у больных и с BRCA-негативным статусом, и с позитивным (по 25%). У всех паци-

енток с наличием мутаций BRCA вне зависимости от сроков возникновения рецидива и вида ХТ был отмечен высокий ОЭ лечения (от 60 до 100%). В группе BRCA-негативных больных отмечался выше эффект у платинорезистентных пациенток, получавших любую ХТ, по сравнению с

больными, которые получали платиновую терапию (42%, $n=10/24$ по сравнению с 33%, $n=8/24$). Та же самая тенденция отмечается у больных с возникновением рецидива от 6 до 12 мес, где в группе BRCA-негативных больных отмечался выше процент объективного ответа на любую ХТ (69%, $n=11/16$) по сравнению с 56% ($n=9/16$) эффекта при лечении платиносодержащей ХТ. В группе пациенток с чувствительным рецидивом (от 12 мес и более) и BRCA-негативным статусом у всех больных (любая ХТ и платиносодержащая ХТ) отмечен высокий ОЭ (по 89%).

Проанализировали частоту объективного ответа пациенток во 2 и 3-й линии ХТ в зависимости от статуса BRCA. Частота объективных ответов при рецидивах у больных РЯ в зависимости от статуса BRCA представлена в табл. 4.

Во 2-й линии лечения у пациенток с BRCA-положительным статусом отмечался выше процент объективного ответа как на платиновую, так и на неплатиновую терапию по сравнению с больными с отсутствием мутаций в генах BRCA (82%, $n=18/22$ vs 72%, $n=44/61$; $p=0,032$, и 67%, $n=2/3$ vs 43%, $n=6/14$; $p=0,027$), а вот уже на 3-й линии ХТ эффективность и платиновой, и неплатиновой терапии была одинаковой и у больных с наличием мутаций в генах BRCA, и без мутаций (67%, $n=6/9$ vs 69%, $n=11/16$; $p=0,65$, и 45%, $n=5/11$ vs 32%, $n=12/37$; $p=0,09$).

Сопоставление эффективности цитостатической терапии только по показателям объективного ответа не совсем оправдано. При выигрыше в частоте объективного ответа ВБП при первом, втором и третьем рецидиве достоверно не отличается от таковой в зависимости от статуса BRCA. Интервал без лечения в зависимости от статуса BRCA представлен в табл. 5.

При лечении платиновой терапией без таксанов по сравнению с группой пациенток, получавших ХТ в комбинации с таксанами с BRCA-положительным статусом, отмечались почти на 10 мес выше цифры МВБП, однако из-за малого числа больных данные были недостоверны (30,4 мес по сравнению с 20,1 мес; $p=0,24$).

Вероятно, отсутствие различий в лечении пациенток с BRCA-положительным статусом может быть связано с малым

периодом наблюдения и с тем, что 1/2 пациенток как с положительным так и негативным статусом BRCA еще не имеют рецидива заболевания, а возможно, с особенностями российской популяции пациенток.

Обсуждение

BRCA1/2-мутации встречались у 22,1% пациенток с РЯ и чаще отмечались при серозной аденокарциноме (85%), низкодифференцированных опухолях (56%) и в III–IV стадии заболевания (89%). Это также согласуется с данными литературы, что опухоли II типа развиваются вследствие нарушений генов BRCA1 или 2, в основном представлены серозной аденокарциномой низкой степени дифференцировки и имеют уже распространенные стадии заболевания. ОЭ платиносодержащей первичной терапии не зависел от статуса BRCA (94% у больных с BRCA-мутациями против 89% – в отсутствие мутаций). МВБП пациенток с BRCA-положительным статусом составила 23,5 мес по сравнению с 20,1 мес у пациенток с отсутствием мутаций ($p=0,38$). В продолжительности жизни также не было достоверных различий. По данным литературы, есть работы, утверждающие лучшее течение заболевания у пациенток с положительным статусом BRCA, а есть работы, не демонстрирующие различий в отдаленных результатах лечения. BRCA-положительные пациентки демонстрируют лучшие результаты ОЭ и платиновой, и неплатиновой терапии только в случае лечения первого рецидива, но интервал между линиями ХТ был одинаков как в группе BRCA-положительных больных, так и негативных. Все BRCA-положительные больные получали платиносодержащую первичную ХТ и только 7 из них получили ХТ без таксанов. МВБП в случае лечения бестаксановой терапией составила 30,4 мес по сравнению с 20,1 мес у больных, лечившихся платино-таксановой терапией ($p=0,24$). Хотя и различия не носили достоверного характера, тем не менее при лечении только платиновой терапией МВБП была на 10,3 мес больше. В литературе тоже появляются работы, утверждающие, что данной группе больных добавление таксанов является лишним, но для такого утверждения требуются проведения клинических исследований.

Литература/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. *Вестн. Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2013; 22 (3): 9–142. / Davydov M.I., Akseil' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. *Vestn. Rossiiskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N.Blokhina RAMN*. 2013; 22 (3): 9–142. [in Russian]
2. Имянитов Е.Н. Обице представления о наследственных опухолевых синдромах. *Практическая онкология*. 2014; 15 (3): 101. / Imyanitov E.N. Obshchie predstavleniia o nasledstvennykh opukholevykh sindromakh. *Prakticheskaiia onkologiya*. 2014; 15 (3): 101. [in Russian]
3. Максимов С.Я., Имянитов Е.Н. и др. Клинические особенности BRCA-положительного рака яичников. *Сиб. онкологический журн*. 2013; 6 (60). / Maksimov S.Ia., Imyanitov E.N. i dr. Klinicheskie osobennosti BRCA-pozitivnogo raka iaichnikov. *Sib. onkologicheskii zhurn*. 2013; 6 (60). [in Russian]
4. Мамедов В.А., Бахидзе Е.В., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности лекарственного лечения у больных раком яичников с различным статусом гена BRCA. *Сиб. онкологический журн*. 2009; S1: 129–30. / Mamedov V.A., Bakhidze E.V., Imyanitov E.N. Otsenka effektivnosti lekarstvennogo lecheniia u bol'nykh rakom iaichnikov s razlichnym statusom gena BRCA. *Sib. onkologicheskii zhurn*. 2009; S1: 129–30. [in Russian]
5. Смирнова Т.Ю., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке. *Бюлл. эксперимент. биологии и медицины*. 2007; 144 (7): 93–5. / Smirnova T.Yu., Pospekhova N.I., Liubchenko L.N. i dr. Vysokaia chabota mutatsii v genakh BRCA1 i BRCA2 pri rake. *Biull. eksperiment. biologii i meditsiny*. 2007; 144 (7): 93–5. [in Russian]
6. Fedorova O.E., Liubchenko L.N., Paiadini IuG et al. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 mutations in ovarian cancer and primary multiple tumors involving the ovaries. *Patients of Russian population using biopsies. Mol Biol (Mosk)* 2007; 41: 37.
7. Imyanitov EN, Byrski T. Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update. *Hered Cancer Clin Pract* 2013; 11 (1): 2. doi: 10.1186/1897-4287-11-2.
8. Imyanitov EN. Ovarian cancer genome. *Methods Mol Biol* 2013; 1049: 3–7.
9. Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2011; 9 (1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-9-5.
10. Armstrong DK et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New Eng J Med* 2006; 354 (1): 34–43.
11. Bolton K, Chenevix-Trench G et al. Association between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in women with Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA* 2012; 307 (4): 382–90.
12. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000; 283 (17): 2260–5.
13. Cass I, Baldwin R et al. Improved Survival in women with BRCA-associated Ovarian carcinoma. *Am Cancer Soc* 2003; 97 (9).
14. Chan JK, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008; 112 (10): 2202–10.
15. Deng CX, Brodie SG. Role of BRCA 1 and its interacting proteins. *Bioessays* 2010; 22 (8): 728–37.
16. Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434 (7035): 917–21.
17. Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int* 2013; c. 928562.
18. Lesnock JL et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013; 108 (6): 1231–7.

19. Leunen K et al. Does paclitaxel-carboplatin chemotherapy in a dose-dense regimen enhance survival of BRCA-related ovarian cancer patients? *Int J Gynecologic Cancer* 2009; 19 (9): 1501–4.
20. Parvin JD. BRCA 1 at a branch point. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (11): 5952–4.
21. Rubin SC, Benjamin I, Bebbakht K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335 (19): 1413–6.
22. Safra T, Rogowski O, Muggia FM. The effect of germ-line BRCA mutations on response to chemotherapy and outcome of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecologic Cancer* 2014; 24 (3): 488–95.
23. Yang D. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011; 306 (14): 1557–65.
24. Yang D, Khan S, Sun Y et al. Association between BRCA2 but not BRCA1 mutations and beneficial Survival, Chemotherapy sensitivity, and gene Mutator Phenotype in Patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011; 306 (14): 1557–65.
25. Zhong Q, Peng H et al. Effects of BRCA1 -and BRCA2-related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2014; 21 (1): 211–20.
26. Ashworth A et al. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3785–90.
27. McCabe N, Turner NC, Lord CJ et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006; 66: 8109–15.
28. Audeh MW et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 245–51.
29. Ledermann J, Harter P. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet*. Published Online May 30, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)

Сведения об авторах

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, рук. лаб. клин. онкогенетики ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Имянитов Евгений Наумович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. молекулярной онкологии ФГБУ НИИО им. Н.Н.Петрова