

Т.В. Городнова, С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов, Е.Н. Имянитов

Оценка эффективности платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников носительниц мутаций в гене BRCA1/2

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Недавно было показано, что клетки с нарушенной функцией в гене BRCA1 отличаются высокой чувствительностью к производным платины, поскольку такие клетки не способны устранять повреждения в молекуле ДНК, вызванные этими препаратами. Некоторые из проведенных исследований показали, что у BRCA-позитивных больных раком яичников (РЯ) протекал более благоприятно, что, вероятно, связано с сохраняющейся чувствительностью к препаратам платины на протяжении нескольких рецидивов заболевания.

Цель работы — изучить клиническую значимость мутаций в гене BRCA1/2 в формировании ответа на неoadъювантную платиносодержащую химиотерапию РЯ.

Все пациентки, проходившие неoadъювантную химиотерапию (ХТ) в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова января 2000 г. по январь 2013 г. были протестированы на носительство мутаций в гене BRCA1/2. В соответствии с BRCA-статусом сформировали две группы — группа с наследственным распространенным РЯ и группа ненаследственного распространенного РЯ. В сформированных группах изучена эффективность проводимой ХТ.

Пациентки-носительницы мутаций в гене BRCA1/2 демонстрировали полный клинический ответ в 34 % случаев, в сравнении с 4 % в группе ненаследственного РЯ ($p = <0.001$). При анализе результатов циторедуктивных операций, было показано, что в группе наследственного рака достоверно выше процент выполнения оптимальных циторедуктивных операций (25/35 (71 %) vs 92/190 (48 %), $p = <0.001$).

Мы проанализировали случаи полного патоморфологического ответа у всех пациенток, проходивших неoadъювантную ХТ и установили, что полный патоморфоз достоверно ассоциировался BRCA- статусом и типом проводимой ХТ. При этом важно отметить, что Все носительницы мутаций в гене BRCA1/2 ответили на ХТ препаратом Цисплатин.

Ключевые слова: BRCA-позитивные больные; платиночувствительный рак яичников; наследственные мутации в гене BRCA1.

Семейный наследственный рак яичников (РЯ) в значительном числе случаев — это результат мутаций генов BRCA1 и BRCA2. Каждая седьмая больная РЯ в России — это пациентка с наследственной мутацией в гене BRCA1/2 [2,6,7]. Гены-супрессоры опухолевого роста BRCA1 и BRCA2 участвуют в регуляции пролиферации клеток и репарации молекулы ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации [7,9]. Клетки с нарушенной функцией генов BRCA1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют высокую чувствительность к препаратам платины, точкой приложения которых и является молекула ДНК опухолевых клеток. Таким образом, «недостаточные» функциональные возможности систем репарации в клетках опухоли могут служить поводом для выделения группы пациентов с повышенной чувствительностью к определенной цитостатической терапии [3,4,8].

Связь между носительством мутаций в гене BRCA1/2 и чувствительностью опухоли к препаратам платины можно оценить на основании ответа на неoadъювантную химиотерапию (ХТ), так как клинический регресс опухоли после неoadъювантного этапа коррелирует со степенью лекарственного патоморфоза в опухолях [1].

Цель работы

Изучить клиническую значимость мутаций в гене BRCA1/2 в формировании ответа на неoadъювантную платиносодержащую химиотерапию РЯ.

Материалы и методы

Проанализировано 225 историй болезни пациенток с распространенным РЯ, проходивших неoadъювантную ХТ в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2000 г. по 2013 г. В архиве патоморфологической лаборатории были подобраны гистологические блоки операционного материала каждой пациентки. В случае отсутствия патоморфологического материала подбирали цитологические стекла-препараты, приготовленные из материала асцитической жидкости и пункции заднего свода влагалища. Из отобранных парафиновых гистологических блоков выделяли ткань вне опухоли. Путем депарафинизации и тканевого лизиса с последующей двукратной очисткой выделяли ДНК. Полученные образцы ДНК тестированы на носительство мутаций BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG, BRCA2 6174delT методом

аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Анализ результатов проведен с использованием термочиклера iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad) в режиме реального времени.

Хирургическую стадию определяли по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) после анализа анамнеза и данных, полученных в ходе операции и патоморфологического исследования.

При оценке объема первичной циторедукции за оптимальную операцию принимали ту, при которой максимальные размеры оставшихся опухолевых образований не превышают 1 см; субоптимальной циторедукции соответствовал размер оставшейся опухоли 1-2 см. При размерах оставшихся опухолевых масс более 2 см объем операции считался неоптимальным.

Показатели эффективности лечения устанавливали по Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST). За полный ответ (ПО) принимали исчезновение всех измеряемых очагов; за неполный ответ (ЧО) — уменьшение на 30 % суммы наибольших диаметров измеряемых очагов; за прогрессирование заболевания (ПР) — увеличение на 20 % суммы наибольших диаметров измеряемых очагов; стабилизация заболевания (СТ) определялась как изменения, не соответствующие ни одному из перечисленных выше критериев.

Результаты и обсуждение

В соответствии с BRCA-статусом сформировали две группы — группа с **наследственным** распространенным РЯ (наличие одной из мутаций в гене BRCA1/2) и группа **ненаследственного** (спорадического) распространенного РЯ (отсутствие мутаций в гене BRCA1/2) (Табл. 1).

В группе наследственного РЯ чувствительными к неоадьювантной платиновой ХТ оказались 21/35 (60%), а в группе с ненаследственным РЯ 90/190 (47%), $p=0,171$ (табл. 2). Нечувствительными к проводимой терапии оказались 3/35 (9%) в группе наследственного РЯ против 36/190 (19%), в группе ненаследственного $p=0,137$ (табл. 2).

Важно, что при более детальном анализе чувствительности к ХТ, оказалось, что пациентки-носительницы мутаций в гене BRCA1/2 демонстрировали полный клинический ответ в 34% случаев, в сравнении с 4% в группе ненаследственного РЯ $p = <0,001$ (табл. 3).

Увеличение размеров опухоли (не охватывается критериями RESIST) на фоне проводимой неоадьювантной ХТ в группе наследственного РЯ было отмечено у 5/35 (14%), в группе ненаследственного РЯ у 59/190(31%), $p=0.044$ (рис. 1).

Таблица 1.
Характеристика больных РЯ, проходивших неоадьювантную ХТ

Характеристика	Наследственный РЯ (n=35)	Ненаследственный РЯ (n=190)	p(x2)
Возраст, годы Медиана диапазон	52 32-74	58 18-83	
Клиническая стадия (по FIGO): III A III B III C IV	- - 21 (60%) 14 (40%)	3 (2%) 1 (1%) 106 (56%) 80 (41%)	0.882
Первичный размер опухоли: ≤ 5 см > 5 см > 20 см	12 (34%) 23 (66%) -	61 (32%) 124 (65%) 5 (3%)	0.603
Гистологический тип опухоли: Серозная аденокарцинома Эндометриоидная Светлоклеточная Муцинозная Смешанная Низкодифференцированный рак Цитологически — серозная аденокарцинома	30 (86%) 1 (3%) 1 (3%) - 2 (5%) 1 (3%) - -	149 (78%) 5 (2,5%) 6 (3%) 1 (1%) 5 (2,5%) 5 (2,5%) 19 (10%)	0.186
Дифференцировка опухоли: G1 G2 G3 Нет данных	1 (3%) 2 (6%) 28 (80%) 4 (11%)	8 (4%) 22 (12%) 126 (66%) 34 (18%)	0.864
Мутации: BRCA1 5382insC BRCA1 4153delA BRCA1 185delAG BRCA2 6174delT	28 (12%) 4 (2%) 1 (0,5%) 1 (0,5%)	- - - -	
Химиотерапия (схемы): СР САР МХТ (цисплатин, карбоплатин) ТСbP Другие	24 (69%) 4 (11%) 5 (14%) 2 (6%) -	130 (68%) 41 (22%) 3 (2%) 14 (7%) 2 (1%)	0.721

Таблица 2.
Ответ на платиносодержащую неоадьювантную ХТ (критерии RESIST)

	Чувствительные (ПО+ЧО)		Нечувствительные (ПР)	
Ненаследственный РЯ	90/190	47%	36/190	19%
Наследственный РЯ	21/35	60%	3/35	9%

Таблица 3.
Ответ на платиносодержащую неоадьювантную ХТ (критерии RESIST) и циторедуктивные операции

Группы	Объективный ответ		СТ	ПР	Выполненные циторедуктивные операции			
	ПО	ЧО			оптимальные	субоптимальные	неоптимальные	Нет операции
Ненаследственный РЯ (n=190)	8 (4%)	82 (43%)	64 (34%)	36 (19%)	92 (48%)	40 (21%)	18 (10%)	40 (21%)
Наследственный РЯ (n=35)	12 (34%)	9 (26%)	11 (31%)	3 (9%)	25 (71%)	7 (20%)	1 (3%)	2 (6%)
P (x2)	<0,001	0,054	0,795	0,137	<0,001	0,888	0,197	0,033

При анализе результатов циторедуктивных операций (с использованием критерия Peritoneal Cancer Index) было показано, что в группе наследственного рака достоверно выше процент выполнения оптимальных циторедуктивных операций (25/35 (71 %) vs 92/190 (48 %), $p = <0,001$). При этом в группе с ненаследственным РЯ неоперабельные случаи встречались чаще, чем в группе носителей мутаций; разница в группах была достоверной (40/190 (21 %) vs 2/35 (6 %), $p = 0,033$) (табл. 3).

Известно, что клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Проанализированы случаи полного патоморфологического ответа у всех пациенток, проходивших неoadъювантную ХТ (в соответствии с критериями, описанными в работе [5]) в зависимости от возраста, стадии заболевания, морфологического типа опухоли, ее дифференцировки, семейного анамнеза, BRCA-статуса, типа проводимой ХТ (табл. 4). Патоморфоз удалось оценить только у 202 пациенток из 225. Полный патоморфоз, в нашем исследовании, достоверно ассоциировался с типом опухоли, степенью дифференцировки опухоли, BRCA- статусом и типом проводимой ХТ. При этом важно отметить, что чаще полный патоморфоз отмечался у пациенток, получавших таксол, в сравнении с пациентками, получавшими ХТ только с препаратами платины (9/14 (64 %) vs 49/188 (26 %), $p = 0,002$) (табл. 4).

Так как полный патоморфологический ответ коррелирует как с BRCA- статусом, так и с видом ХТ, важной задачей стало изучение клинической значимости носительства мутаций в гене BRCA1/2 в формировании ответа на определенный тип химиотерапии. Как следствие, оценили клинический ответ опухоли на различные виды химиотерапии в зависимости от BRCA- статуса (табл. 5).

Оказалось, что все носительницы мутаций в гене BRCA1/2 ответили на ХТ препаратом цисплатин, при этом пациентки без мутаций не продемонстрировали чувствительности. Те же пациентки — носители мутаций, что проходили ХТ по схеме таксол+ препарат платины были не чувствительны к этой схеме. Чуть лучше ответ на ХТ по схеме СР продемонстрировали без достоверной разницы пациентки с наследственным РЯ в сравнении с пациентками без мутаций (15/24 (62 %) vs 58/124 (47 %), $p = 0,160$)).

При изучении клинической значимости мутаций в гене BRCA1/2 в формировании ответа на неoadъювантную платиносодержащую химиотерапию РЯ было установлено, что пациентки-носительницы мутаций в гене BRCA1/2 демонстрировали полный клинический ответ в 34 % случаев, в сравнении с 4 % в группе ненаследственного

Таблица 4.
Полный патоморфоз при неoadъювантной ХТ

Характеристика	Пациенты (n=202)	Полный патоморфоз (n=58)		p(x ²)
		абс.	%	
Возраст ≤ 50 лет > 50 лет	58 144	19 39	33 % 27 %	0,421
Стадия III IV	121 81	38 20	31 % 25 %	0,303
Морфология				
Серозная адено- карцинома	177	50	28 %	0,013
Светлоклеточная	7	2	29 %	
Смешанная	6	2	33 %	
Низкодифференци- рованный рак	4	1	25 %	
Эндометриоидная Муцинозная	1	1	1 %	
Дифференцировка				
G1	6	2	33 %	0,026
G2	24	3	12 %	
G3	134	47	35 %	
Нет данных	38	6	16 %	
Семейный анамнез				
Да	29	11	38 %	0,179
Нет	173	47	27 %	
Статус: Отсутствие мута- ций Мутация BRCA1/2	169 33	42 16	25 % 48 %	0,006
Химиотерапия: Платина без так- сола С таксолом	188 14	49 9	26 % 64 %	0,002

Таблица 5.
Ответ на неoadъювантную ХТ при различных схемах

Режим	Кол-во пациентов (n)		Объективный ответ (ПО+ЧО)	
	Отсутствие мутаций	Мутация BRCA1/2	Отсутствие мутаций	Мутация BRCA1/2
СР	124	24	58 (47 %)	15 (62 %)
САР	42	4	20 (48 %)	1 (25 %)
МоноХТ, цисплатин	3	5	0 (0 %)	5 (100 %)
ТСбР	14	2	7 (50 %)	0 (0 %)

РЯ ($p = <0,001$). При анализе результатов циторедуктивных операций было показано, что в группе наследственного рака достоверно выше процент выполнения оптимальных циторедуктивных операций (25/35 (71 %) vs 92/190 (48 %), $p = <0,001$).

Известно, что клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Мы проанализировали случаи полного патоморфологического ответа у всех пациенток, проходивших неoadъювантную ХТ, и установили, что полный патоморфоз достоверно ассоциировался BRCA- статусом и типом проводимой ХТ. При этом важно отметить, что чаще полный патоморфоз отмечался у пациенток, получавших препарат таксол, в сравнении с пациентками,

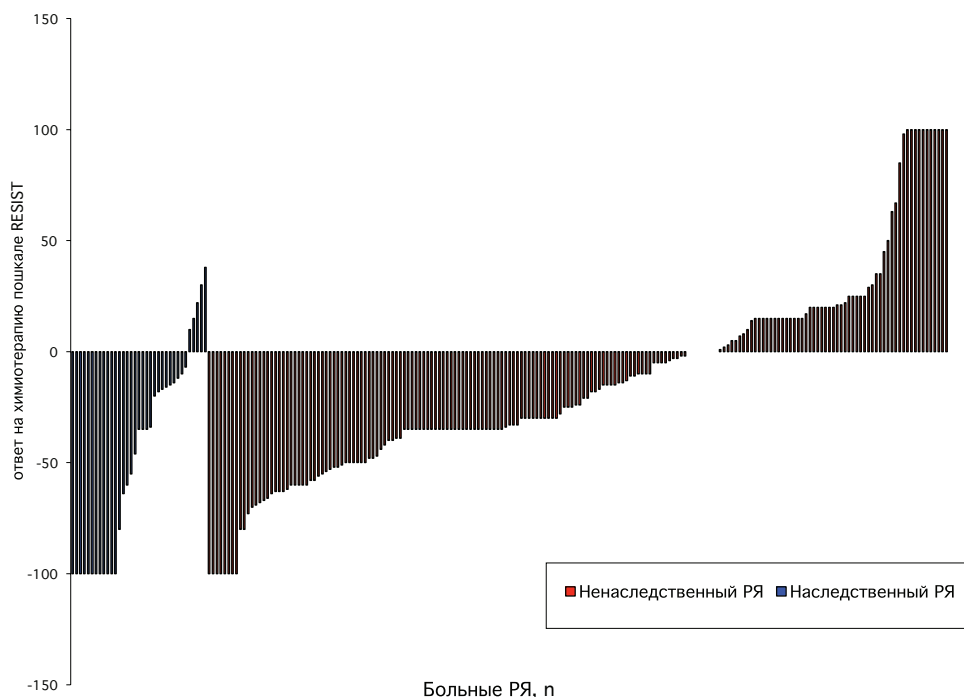


Рис. 1. Изменение размеров опухоли на фоне проводимой неoadъювантной ХТ (не охватывается критериями RESIST)

получавшими ХТ только с препаратами платины (9/14 (64%) vs 49/188 (26%), $p = 0,002$). Все носительницы мутаций в гене BRCA1/2 ответили на ХТ препаратом цисплатин.

sponse to DNA damage // Cancer Sci. — 2004. — Vol. 95. — P. 866-871.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы // МИА. — 2008.
2. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В., и др. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации // Acta natura. — 2010. — Т. 2. — № 4. — С. 35-39.
3. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // JAMA. — 2000. — Vol. 3. — P. 2260-2265.
4. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // Cancer. — 2003. — Vol. 97. — P. 2187-2195.
5. Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N. et al. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer // Hum Pathol. — 2007. — Vol. 38. — P. 7-8.
6. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hered. Cancer Clin. Pract. — 2009. — Vol. 10. — P. 86-97.
7. Tutt A., Ashworth A.-The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition // Trends Mol Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 571-576.
8. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 // J Clin Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 5530-5536.
9. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in re-

*T.V.Gorodnova, S.Ya.Maximov, K.D.Guseinov,
E.N.Imyanitov*

Evaluation of the effectiveness of platinum-based chemotherapy in ovarian cancer patients carriers of mutations in BRCA1/2

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

The purpose of this study was to examine the clinical significance of mutations in BRCA1/2 in the formation of response to neoadjuvant platinum-based chemotherapy for ovarian cancer (OC). All patients who had had neoadjuvant chemotherapy (NCT) in our Institute from January 2000 till January 2013 were tested for carrier of mutations in BRCA1/2. In accordance with the BRCA-status we formed two groups — a group with hereditary advanced OC and a group with non-hereditary advanced OC. In the formed groups there was studied the effectiveness of chemotherapy. Patients carriers of mutations in BRCA1/2 showed a complete clinical response in 34% of cases, compared to 4% in the non-hereditary OC. Analysis of the results of cytoreductive surgery showed that in the group of hereditary cancer it was significantly higher the percentage of performing optimal cytoreductive operations (71% vs 48%). We analyzed the cases of complete pathologic response in all patients NCT and found that full pathomorphosis significantly associated with BRCA-status and the type of ongoing chemotherapy. It was important to note that all carriers of mutations in BRCA1/2 responded to cisplatin chemotherapy.

Key words: BRCA- mutation carriers, platinum-sensitive ovarian cancer; hereditary mutations in BRCA.