

Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Х.Б. Котив^{1,3}, А.О. Иванцов¹, М.Г. Яковлева¹,
О.Е. Лавринович О.Е.¹, Н.А. Микая Н.А.¹, З.Н. Ибрагимов¹, Ю.Н. Трифанов¹,
Н.Э. Бондарев¹, О.А. Смирнова¹, К.Д. Гусейнов¹, Е.В. Бахидзе^{1,3}, И.Е. Мешкова¹,
Е.В. Константинова¹, А.Ф. Урманчеева¹, И.В. Берлев^{1,3}, А.М. Беляев^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомидин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным раком яичника (NCT04747717)

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. BRCA1-ассоциированный рак яичника (РЯ) характеризуется высокой чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам, однако наиболее эффективная схема лекарственной терапии не определена.

Цель исследования. В рандомизированном исследовании сравнить клиническую эффективность комбинации «митомидин С и цисплатин» (MP) и «паклитаксел и карбоплатин» (ТСbP) в неоадьювантной терапии распространенного BRCA-ассоциированного РЯ.

Материалы и методы. В исследование включены 98 больных распространенным РЯ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2019 по 2021 г. Были идентифицированы 16 (16%) носительниц патогенных вариантов BRCA1 и BRCA2. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в экспериментальную группу для химиотерапии комбинацией митомидина С и цисплатина (MP) или группу контроля для химиотерапии по стандартной схеме комбинацией паклитаксела и карбоплатина (ТСbP).

В группе MP все 8 больных распространенным BRCA-ассоциированным РЯ продемонстрировали объективный клинический ответ на лечение, тогда как в группе ТСbP только 4 из 8 (50%) больных. Полный и умеренный патоморфологический ответ (CRS2 и CRS3) наблюдался у всех больных в группе MP и только у 5 из 8 (62,5%) в группе ТСbP.

Для оценки отдаленных результатов лечения включено 12 больных, проходивших лечение по схеме MP и 22 больные по схеме ТСbP. Медиана безрецидивной выживаемости

у больных распространенным BRCA-ассоциированным РЯ в группе MP была достоверно выше и составила 27,3 мес против 17,4 мес в группе ТСbP ($p=0,048$).

Выводы. Комбинация митомидина С и цисплатина превосходит «золотой стандарт» неоадьювантной химиотерапии у больных BRCA-ассоциированным РЯ.

Ключевые слова: рак яичника, химиотерапия, мутации BRCA1 и BRCA2

Введение

BRCA1/2-ассоциированные карциномы представляют собой специфический биологический подтип рака яичника (РЯ). Опухоли, возникающие у гетерозиготных носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, как правило инициируются соматической инактивацией оставшегося «нормального» аллеля вовлеченного гена [1–4]. В результате появляется уникальное терапевтическое окно: в то время как нормальные клетки организма сохраняют способность поддерживать целостность генома, опухолевые клетки отличаются утратой одного из модулей репарации ДНК, что делает их уязвимыми для ряда цитотоксических препаратов. В отношении PARP-ингибиторов и производных платины исключительная чувствительность BRCA1/BRCA2-дефицитных карцином убедительно продемонстрирована в нескольких крупных клинических испытаниях. Однако сведения о клинической эффективности других цитостатических препаратов по отношению к этой категории неоплазм практически отсутствуют.

В клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения РФ от 2020 г. рекомендовано

проводить тестирование больных РЯ на носительство патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* в связи с более высокой чувствительностью опухолей у пациенток с мутациями к терапии алкилирующими препаратами, производными платины и PARP-ингибиторами.

Механизм действия препаратов платины заключается в образовании двуцепочечных разрывов ДНК, что обеспечивает высокую эффективность в деструкции клеток с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации [5]. Эти препараты являются бифункциональными алкилирующими агентами, которые вызывают химическое повреждение ДНК («платиновый аддукт») путём образования координационных связей между атомом платины и двумя основаниями (преимущественно гуаниновыми) — внутри- и межнитевых сшивок [6]. Нарушения в системе репарации из-за дефицита функции *BRCA1* и *BRCA2* приводят к аккумуляции повреждений в клетке и запускают апоптоз, индуцированный химиотерапией [7]. Двуцепочечные повреждения являются особенно токсичными, так как обе нити повреждены, и в результате отсутствует комплементарная матрица для восстановления повреждения.

В исследованиях L.M. Bolton и соавт. (2012), D.P. Tan и соавт. (2013), C. Sun и соавт. (2014) P. Alsop и соавт. (2012) убедительно продемонстрировано, что больные BRCA-ассоциированным РЯ имеют лучший клинический ответ на фоне химиотерапии платиносодержащими препаратами [8–11]. Интересна работа D. Yang и соавт. (2011), в которой показана более высокая чувствительность опухоли к платиносодержащим препаратам у больных BRCA2-ассоциированным РЯ (в 100% случаев, у 25 из 25 больных в исследуемой группе) в сравнении с больными BRCA1-ассоциированным РЯ (в 80% случаев, у 24 из 30 больных) [12]. Исследования M.E. Moynahan (2001), J. Yun (2005), M.S. van der Heijden (2005), M. Santarosa (2009) показали высокую чувствительность клеток с дефицитом функции генов *BRCA1* и *BRCA2* к митомицину [13–16]. В исследованиях M.E. Moynahan (2001), J. Yun (2005) BRCA1-дефицитные эмбриональные стволовые клетки проявляли высокую чувствительность к митомицину. В исследовании M. Santarosa и соавт. (2009) добавление ингибиторов экспрессии *BRCA1* (HBL100, MCF7, T47D) в клеточную культуру приводило к повышению чувствительности к митомицину С и цисплатину, но не доксорубину, этопозиду [16]. Похожий результат наблюдали при использовании митомицина на BRCA1-мутантной клеточной линии HCC1937.

В ряде работ показано, что BRCA-дефицитные клеточные культуры демонстрируют гиперчув-

ствительность к митомицину, которая по результатам исследований оказалась выше, чем к препарату цисплатин. Чувствительность к митомицину является дозозависимой [13, 14, 17, 18]. При изучении эффективности митомицина на BRCA-дефицитных клеточных линиях показано, что в дозе 0,5 мкМ летальность клеток с нормальной функцией гена составила 50%, с дефицитом функции — 100%, гетерозиготы демонстрировали промежуточную чувствительность [14]. В своем исследовании M.S. Van der Heijden (2005) доказал высокую чувствительность к митомицину С и цисплатину BRCA2-дефицитной клеточной линии CAPAN1 [15]. Уменьшение чувствительности к митомицину индуцировали за счет блокады клеточного цикла в фазе G2/M.

Митомицин С (mitomycin C, ММС) с 80-х годов применяли для лечения эпителиального РЯ как в монорежиме, так и в составе комбинированной химиотерапии. По данным исследований R.H. Creech и соавт. (1985), общий ответ при применении митомицина в монорежиме составляет 23% [19]. В работе Y. Shimizu и соавт. (1998) изучали комбинацию митомицина и иринокана для лечения светлоклеточного и муцинозного РЯ. Общий ответ на лечение составил 52% [20]. В работах D.S. Alberts и соавт. (1988), R.E. Hempling и соавт. (1994), L.S. Massad и соавт. (1994) общий ответ при применении митомицина в комбинации с 5-фторурацилом составил 40% [21–23]. В исследовании C. Redman (1989) эффективность применения эпирубина с митомицином составила 30% [24]. В работе J. Zhang (2006) продемонстрирована эффективность митомицина при наличии дефекта в генах функционального комплекса анемии Фанкони (в том числе *BRCA2* и *BACH1/BRIP1*, взаимодействующих в одном общем пути FA-BRCA) на 10 клеточных линиях рака легкого [25]. В исследовании M.A. Villalona-Calero (2016) показана клиническая эффективность комбинированного лечения препаратами велипариб и митомицин у больных солидными опухолями с дефектом в генах функционального комплекса Фанкони [26].

Коллектив врачей научного отделения онкогинекологии совместно с сотрудниками отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России уже на протяжении нескольких лет ведет исследования, направленные на изучение клинической эффективности митомицина С в отношении клеток с дефицитом функции генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Клинические испытания митомицина С при РЯ ранее проводились в формате нерандомизированных испытаний у предлеченных больных РЯ — носительниц мутаций *BRCA1* [Moiseyenko и соавт., 2014], а также в комбинации с циспла-

тином в неoadьювантном режиме [Gorodnova и соавт., 2018]. Результаты этих исследований оказались весьма обнадеживающими. Так, в монорежиме митомицин С позволил обеспечить контроль заболевания в 9 из 12 (75%) случаев предлеченного РЯ, в том числе у 5 больных с клинической платинорезистентностью [Moiseyenko и соавт., 2014]. В 2018 г. опубликованы результаты пилотного исследования, включающего испытание схемы «митомицин С+цисплатин» в неoadьювантном режиме у больных BRCA1-ассоциированным РЯ [27, 28]. В это исследование было включено 12 пациенток носительниц мутации *BRCA1* 5382insC (c.5266dupC). Объективный клинический ответ зарегистрирован у всех 12 первичных пациенток, всем выполнена полная циторедуктивная операция. В 2 из 12 (17%) послеоперационных образцов ткани яичника и большого сальника остаточные опухолевые клетки не обнаружены (полный патоморфологический регресс).

С октября 2019 г. в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России стартовало проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомицин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной терапией «паклитаксел и карбоплатин» (ТСбР) в неoadьювантном режиме у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным РЯ. Исследование внесено в реестр клинических испытаний при Национальном институте здравоохранения США (регистрационный номер NCT04747717). Помимо оценки стандартных клинических и морфологических показателей ответа на терапию в исследовании используются современные методы молекулярного анализа опухолевых тканей, основанные на высокопроизводительном секвенировании.

Цель исследования: в рандомизированном исследовании сравнить клиническую эффективность комбинации «митомицин С и цисплатин» и «паклитаксел и карбоплатин» в неoadьювантной терапии распространенного BRCA-ассоциированного РЯ. Положительный исход этого клинического испытания может стать основой для включения данного режима в рекомендации по лечению опухолей яичника, развивающихся у носителей мутаций.

Материалы и методы

В исследование вошли 98 больных РЯ, проходивших лечение в период с октября 2019 по май 2021 г., у которых по результатам комплексного обследования, в соответствии с рекомендациями согласительной конференции ESMO и ESGO, был установлен выраженный распространенный опухолевый процесс, что не позволяло выполнить оптимальную циторедуктивную операцию на первом этапе

комбинированного лечения [30]. Методы оценки распространенности опухолевого процесса включали: компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием (МРТ) органов малого таза. Пациенткам было показано проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) с выполнением интервальной циторедуктивной операции с продолжением химиотерапии по той же схеме в адьювантном режиме.

Все 98 больных РЯ были подвергнуты тестированию мутаций *BRCA1/2*. Молекулярно-генетический анализ выполнялся в два этапа: тестирование повторяющихся мутаций методом аллель-специфической ПЦР, как описано в (Sokolenko и соавт., 2007), с последующим анализом кодирующей последовательности методом высокопроизводительного секвенирования у негативных в отношении частых мутаций пациенток (Sokolenko и соавт., 2020). Было идентифицировано 16 (16%) носительниц патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2*. Пациентки рандомизировались в соотношении 1:1 в экспериментальную группу для химиотерапии комбинацией митомицина С и цисплатина (MP) или группу контроля для химиотерапии по стандартной схеме комбинацией паклитаксела и карбоплатина (ТСбР). Рандомизация по группам лечения осуществлялась централизованно с использованием интерактивной системы. Всем больным вне зависимости от результатов рандомизации на первом этапе планирования программы лечения, а также после завершения программы НАХТ (от 3-х до 4-х циклов) выполнялась диагностическая лапароскопия с оценкой индекса перитонеального канцероматоза в соответствии с протоколом ESGO и биопсия опухоли, по результату которой принималось решение о технической возможности выполнения интервальной циторедуктивной операции с удалением всех очагов опухоли. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Методы визуализации оценки ответа на проводимую химиотерапию включали КТ грудной клетки и брюшной полости и МРТ органов малого таза. Оценка выполнялась до начала лечения и далее после проведенных 2-, 3- и 4-х курсов каждые 4 нед после проводимого цикла химиотерапии. При наличии клинических показаний проводили также сцинтиграфию скелета, сканирование головного мозга, маммографию и УЗИ молочных желез.

Все участницы экспериментальной группы исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 15 от 17.06.2015 г.). В работе представлены промежуточные результаты испытания. В качестве основного способа оценки ответа опухоли на лечение использовались критерии RECIST 1.1. Для оценки качества жизни — опросник EORTC QLQ-C30.

В опухолевой ткани анализировали наличие и тип мутации TP53. Исследование выполнялось методом таргетного секвенирования с использованием пользовательской панели зондов как описано в Sokolenko и соавт., 2021.

Все статистические сравнения выполнены с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26.

Результаты

В данном исследовании 8 пациенток получали НАХТ по схеме MP. 7 пациенток в экспериментальной группе были носителями мутации *BRCA1* 5382insC, еще одна участница была носительницей патогенного аллеля *BRCA2*. В группу стандартной химиотерапии по схеме ТСбР

NCT04747717: Дизайн исследования*



Рис. 1. Дизайн исследования

NCT04747717: ответ на неoadъювантную ХТ (RECIST 1.1)*

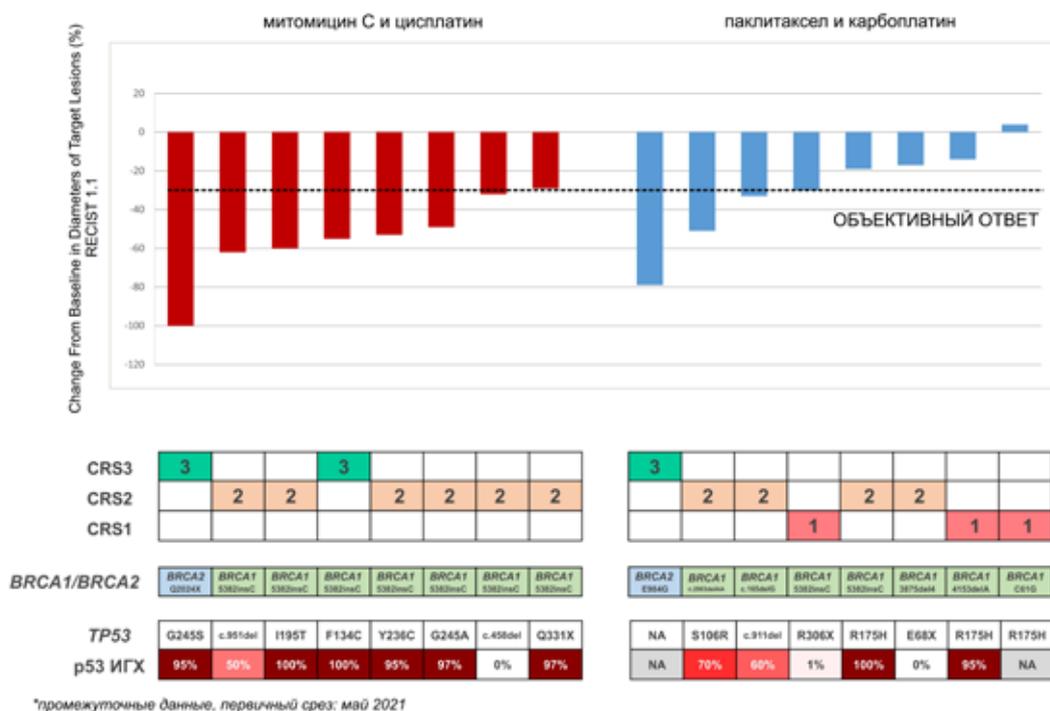


Рис. 2. Клинический и патоморфологический ответ опухоли на лечение. Представлен спектр мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*

было рандомизировано 7 пациенток с мутацией в гене *BRCA1* и 1 пациентка с мутацией *BRCA2* (спектр мутаций представлен на рис. 2).

В экспериментальной группе все 8 больных РЯ продемонстрировали объективный клинический ответ на лечение, тогда как в группе стандарта только 4 из 8 (50%) (см. рис. 2, табл. 1 и 2). 7 (87%) пациенток из группы МР получили 3-4 цикла в неoadъювантном режиме; одной пациентке (13%) потребовалось более 4-х курсов для достижения значимого клинического регресса опухоли (рис. 5). В группе ТСбР только у 4 (50%) пациенток достаточно было проведения 3-4 циклов в неoadъювантном режиме, тогда

как у остальных 4 пациенток потребовалось пролонгировать программу химиотерапии до 6 циклов, при этом у одной пациентки в группе ТСбР после проведенных 6 курсов ХТ зафиксировано прогрессирование процесса, что потребовало смены линии ХТ. У одной пациентки в группе МР после завершения полной программы химиотерапии (6 курсов) и достижения объективного ответа была начата поддерживающая системная терапия препаратами группы PARP-ингибиторов. В группе ТСбР 3 из 8 (37,5%) пациенток получили 6 курсов химиотерапии в комбинации с циторедуктивной операцией в субоптимальном объеме.

Таблица 1. НАХТ по схеме митомицин С+цисплатин у больных РЯ, носительниц мутаций BRCA1 или BRCA2

№	Возраст, лет	cTNM/ypTNM	Индекс перитонеального канцероматоза (баллы); до/после лечения	Число циклов НАХТ	RECIST (%)	Патологический регресс (сальник), баллы [29]	Токсичность, степень	Интервальная циторедуктивная операция	Безрецидивная выживаемость, месяцы
1	63	cT3cNxM0/ypT3bNxM0	9/0	3	PR (-53,4%)	2	Лейкопения 3; нейтропения 4; тромбоцитопения 3; анемия 2	Оптимальная	23,3+
2	60	cT3cNxM1lymph/ypT3cNxM1	6/0	3	PR (-61,5%)	2	Анемия 1; рвота 2; тошнота 2;	Оптимальная	21,1+
3	56	cT3cN1M1lymph/ypT3cNxM1	17/1	4	PR (-32%)	2	Тошнота 1; нейтропения 1; лейкопения 1; анемия 3	Оптимальная	16,9+
4	64	cT3cN1M1lymph/ypT3bNxM1	9/0	4	PR (-60,3%)	2	Тромбоцитопения 1; рвота 2; тошнота 2; ототоксичность 1	Оптимальная	**10,5 прогрессирование
5	52	cT3cN1M1lymph/ypT3cN0M1	12/4	2	PR (-55%)	3	Анемия 1; рвота 1; тошнота 1	Оптимальная	**11,8+
6	53	cT3cN1M0/ypT3bN1M0	30/2	2	PR (-49,7%)	2	Тошнота 1; анемия 1	Оптимальная	12,3+
7	50	cT3cNxM1lymph, ple	19/8	4*	SD (-29%)	2	Тромбоцитопения 1; лейкопения 1; рвота 2; тошнота 3	без операции	**9,7+
8	73	cT3cNxM0/ypT-0NxMo	18/0	3	CR (-100%)	3	Рвота 1; анемия 2; лейкопения 2; тошнота 2; тромбоцитопения 3	Оптимальная	19,2+

Примечание. Здесь и в табл. 2: * оценка после 4 циклов проведенной НАХТ; эти пациентки получили более 4 циклов НАПХТ; ** пациентки, получающие олапариб в поддерживающей терапии.

Таблица 2. НАХТ по схеме паклитаксел+карбоплатин у больных РЯ, носительниц мутаций BRCA1 или BRCA2

№	Возраст, лет	cTNM/ypTNM	Индекс перитонеального канцероматоза (баллы); до/после лечения	Число циклов НАХТ	RECIST (%)	Патологический регресс, баллы [29]	Токсичность, степень	Интервальная циторедуктивная операция	Безрецидивная выживаемость, месяцы
1	48	cT3cNxM1lymph/ypT3cNxM1	14/5	3	SD (-16,8%)	2	Рвота 1; атралгия 1; анемия 3; астения 1	Оптимальная	21,5+
2	40	PMЖ: cT2N1M0/ypT0N0M0 РЯ: cT3cNxM0/ypT3bNxM0	11/8	4	PR (-30,4%)	1	Атралгия 3; диарея 1; обострение гастрита 1; тромбоцитопения 1; рвота 3; лейкопения 2; нейтропения 1; тошнота 2	Оптимальная	19,5+
3	61	cT3cNxM1lymph	12/8	4	SD (-14%)	1	Рвота 1; лейкопения 2; нейтропения 1; астения 1	Без операции	0 прогрессирование
4	62	cT3cNxM1lymph/ypT3cN1M1	10/10	3	PR (-50,7%)	2	Рвота 1; тошнота 3; атралгия 1; тромбоцитопения 3; лейкопения 3; нейтропения 4	Оптимальная	10,7 прогрессирование
5	57	PMЖ: cT2N2M1 РЯ: cT3cN1M1lymph/ypT3cNxM1	12/10	4*	SD (-19,1%)	2	анемия 3; рвота 2; тошнота 2; лимфопения 1	После 6 циклов неоптимальная	**15,7
6	66	cT3cNxM1ple/ypT3cNxM1	10/6	3	SD (+3,8%)	1	Атралгия 1; анемия 1; рвота 2; тошнота 2	Оптимальная	11,2 прогрессирование
7	41	cT3cN1M1lymph/ypT3cNxM1	9/7	4*	PR (-33,4%)	2	Анемия 1; лейкопения 1; нейтропения 1; рвота 3; тошнота 4	После 6 циклов оптимальная	15,0+
8	62	cT3cNxM1lymph/ypT1bNxM1	28/0	4	PR (-78,6%)	3	Анемия 3; лейкопения 2; нейтропения 3	Оптимальная	**17,6+

NCST04747717: профиль безопасности



промежуточные данные, первичный срез: май 2021

Рис. 3. Нежелательные явления, отмеченные на фоне неoadьювантной химиотерапии в группах сравнения (по универсальной шкале токсичности CTCAE, 5-я версия)

NCST04747717: морфологический ответ на лечение

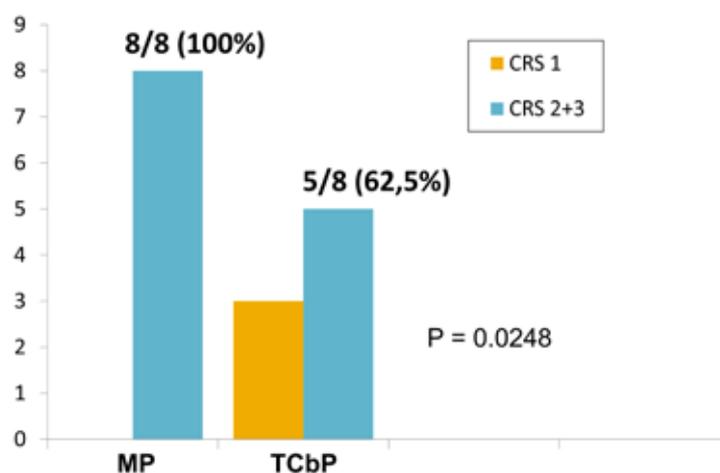


Рис. 4. Патоморфологический ответ опухоли в большом сальнике после проведенной неoadьювантной химиотерапии в группах сравнения

NCST04747717: количество циклов химиотерапии для достижения оптимальной циторедукции



Рис. 5. Оценка количества циклов в группах сравнения для достижения оптимальной интервальной циторедуктивной операции

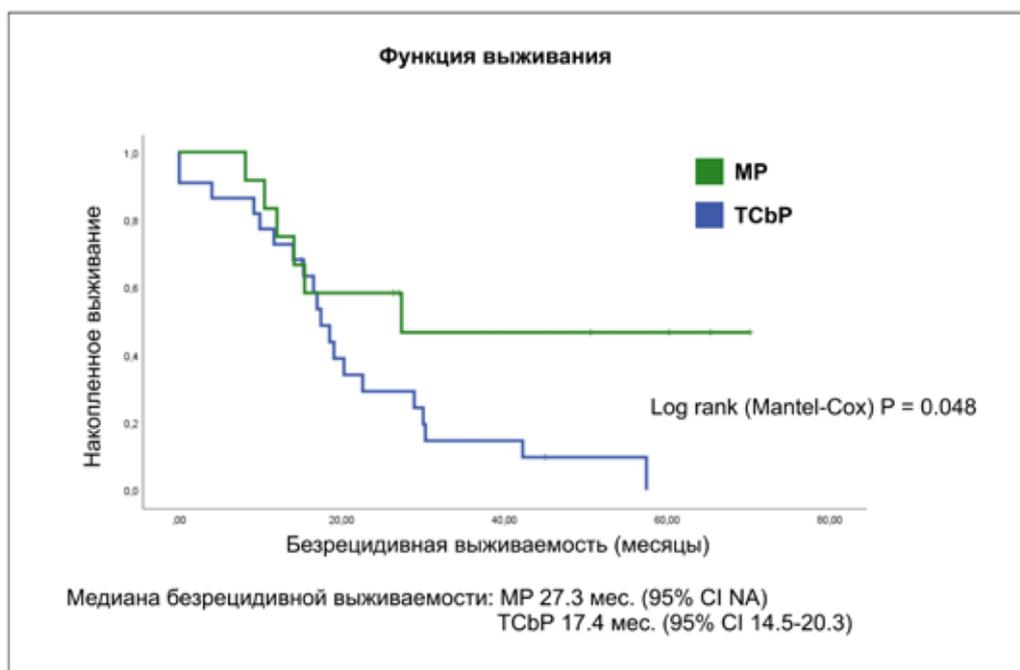


Рис. 6. Отдаленные результаты (пилотное исследование 2018 г.). Кривые безрецидивной выживаемости, построенные по методу Каплан—Майер: группа пациенток на МР против пациенток на ТСбР (22 пациентки) [27, 28]

Токсичность НАХТ в группе МР была представлена главным образом тромбоцитопенией, при этом осложнения 3 степени наблюдались у 2 (25%) из 8 пациенток (см. табл. 1 и 2, рис. 3). В группе ТСбР наблюдалась нейтропения, где осложнения 3–4 степени составили также 25% (2 из 8).

При патоморфологической оценке тканей удаленных во время операции был установлен полный и умеренный патоморфологический ответ (CRS2 и CRS3) согласно [29] у 8 (100%) из 8 случаев в группе МР и только у 5 (62,5%) из 8 в группе ТСбР (см. рис. 2 и 4). Кроме того, у одной больной в группе МР — носительницы мутации в гене *BRCА2* зафиксирован полный патоморфологический регресс.

В нашем недавнем исследовании (Sokolenko и соавт., 2021) было продемонстрировано возможное предиктивное и прогностическое значение типа мутации TP53. В частности, миссенс-мутации R175H наблюдались только в неблагоприятной клинической группе. В настоящем исследовании у двух из трех пациенток с минимальной степенью патоморфологического регресса (CRS1) была выявлена данная аминокислотная замена (см. рис. 2).

Обсуждение

Комбинация митомицина С с цисплатином дала более обнадеживающие результаты ответа на НАХТ по сравнению с золотым стандартом. Действительно, в группе исследования все 8 больных РЯ продемонстрировали объективный

клинический ответ на лечение, тогда как в группе золотого стандарта только 4 из 8 (50%). В группе МР 7 (87%) пациенток получили 3–4 цикла в неoadьювантном режиме и одной пациентке (13%) потребовалось более 4-х курсов для достижения значимого клинического регресса опухоли. Кроме того, полный и умеренный патоморфологический ответ (CRS2 и CRS3) наблюдался у всех женщин в группе МР и только у 5 (62,5%) из 8 — в группе ТСбР.

Для оценки отдаленных результатов лечения больных комбинацией цисплатина с митомицином С в неoadьювантном режиме мы проанализировали безрецидивную выживаемость у больных в группах сравнения из нашей пилотной работы 2018 г. [27, 28]. В это исследование было включено 12 пациенток, проходивших лечение по схеме МР и 22 пациентки по схеме ТСбР. Все пациентки по завершению протокола исследования динамически наблюдались амбулаторной службой ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, при этом патронаж осуществлялся как в группе экспериментальной, так и стандартной химиотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациенток на МР была достоверно выше и составила 27,3 мес (95% CI NA) против группы пациенток на ТСбР, где безрецидивная выживаемость составила 17,4 мес (95% CI 14,5–20,3) ($p=0,048$) (рис. 6).

Заключение

По результатам среза первичных данных настоящего рандомизированного исследования, а

также оценки результатов безрецидивной выживаемости и первого нерандомизированного исследования 2018 г. можно предполагать, что те карциномы, которые развились у пациенток с герминальной мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*, характеризуются высокой чувствительностью к алкилирующим препаратам и производным платины и что комбинация митомицина С и цисплатина превосходит «золотой стандарт» НАХТ и может быть включена в рекомендации по лечению опухолей яичника.

Вклад авторов:

Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Яковлева М.Г., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Ибрагимов З.Н., Трифанов Ю.Н., Бондарев Н.Э., Смирнова О.А., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Константинова Е.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Беляев А.М., Имянитов Е.Н. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ [19-75-10062].

ЛИТЕРАТУРА

- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // *Nat. Rev. Cancer*. 2012;12(1):68–78.
- Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // *Cancer Sci*. 2004;95(11):866–871.
- Tan DSP, Kaye SB. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B*. 2015;35:114–121.
- Fasano J, Muggia F. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*. 2009;20(4):609–614.
- Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum Resistance: The Role of DNA Repair Pathways // *Clin. Cancer Res*. 2008;14(5):1291–1295.
- Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance // *Oncogene*. 2003;22(47):7265–7279.
- Quinn JE et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis // *Cancer Res*. 2003;63(19):6221–6228.
- Bolton KL et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // *JAMA*. NIH Public Access. 2012;307(4):382–390.
- Tan DSP et al. Implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer // *Eur. J. Cancer*. 2013;49(6):1246–1253.
- Alsop K et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol*. 2012;30(21):2654–2663.
- Sun C et al. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis // *PLoS One*/ed. Bishop A.J.R. 2014;9(5):e95285.
- Yang D et al. Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients With Ovarian Cancer // *JAMA*. 2011;306(14):1557.
- Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation // *Cancer Res*. 2001;61(12):4842–4850.
- Yun J et al. Hypersensitivity of Brca1-deficient MEF to the DNA interstrand crosslinking agent mitomycin C is associated with defect in homologous recombination repair and aberrant S-phase arrest // *Oncogene*. 2005;24(25):4009–4016.
- van der Heijden MS BJR, Dezentje DA, Gallmeier E et al. In vivo Therapeutic Responses Contingent on Fanconi Anemia/BRCA2 Status of the Tumor // *Clin. Cancer Res*. 2005;11(20):7508–7515.
- Santarosa M et al. Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1-defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers // *Mol. Cancer Ther*. 2009;8(4).
- Gowen LC et al. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage // *Science*. 1998;281(5379):1009–1012.
- Bhattacharyya A et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin // *J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2000;275(31):23899–23903.
- Creech RH et al. Phase II study of low-dose mitomycin in patients with ovarian cancer previously treated with chemotherapy // *Cancer Treat. Rep*. 1985;69(11):1271–1273.
- Shimizu Y, Umezawa S, Hasumi K. A phase II study of combined CPT-11 and mitomycin-C in platinum refractory clear cell and mucinous ovarian carcinoma // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 1998;27(5):650–656.
- Alberts DS, Garcia-Kendall D, Surwit EA. Phase II trial of mitomycin C plus 5-FU in the treatment of drug-refractory ovarian cancer // *Semin. Oncol*. 1988;15(3 Suppl 4):22–26.
- Hempling RE et al. Lack of activity of 5-fluorouracil plus mitomycin-C as salvage therapy in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer: results of a phase II trial // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1994;15(3):165–169.
- Massad LS et al. Salvage mitomycin/5-fluorouracil after platinum-based therapy for women with advanced ovarian cancer and related gynecologic malignancies // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1994;15(5):337–342.

24. Redman C et al. Phase II study of combination 4'-epidoxorubicin and mitomycin C in recurrent epithelial ovarian cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1989;23(1):51–53.
25. Zhang J, Wang X, Lin C CFJ, Fei P. Altered expression of FANCL confers mitomycin C sensitivity in Calu-6 lung cancer cells // *Cancer Biol. Ther.* 2006;5(12):1632–1636.
26. Villalona-Calero MA et al. Veliparib Alone or in Combination with Mitomycin C in Patients with Solid Tumors With Functional Deficiency in Homologous Recombination Repair // *J. Natl. Cancer Inst. Oxford University Press*, 2016;108(7):djv437.
27. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О. и др. Системная терапия распространенного рака яичников у носительниц мутаций в гене BRCA1 — новые лечебные подходы: результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования // *Фарматека.* 2018;7:57–64 [Gorodnova TV, Sokolenko AP, Ivancov AO et al. Systemic Therapy for Advanced Ovarian Cancer in Carriers of Mutations in the BRCA1 Gene — New Treatment Approaches: Results of a Prospective Non-Randomized Multicenter Study // *Farmateka.* 2018;7:57–64 (In Russ.)].
28. Gorodnova TV et al. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018;28(8):1498–1506.
29. Bohm S. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma // *J Clin Oncol.* 2015;33:2457–2463.
30. Querleu D, Planchamp F, Chiva L et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017;27:1534–1542.

Поступила в редакцию 20.03.2022 г.

T.V. Gorodnova¹, A.P. Sokolenko^{1,2}, Kh.B. Kotiv^{1,3}, A.O. Ivancov¹, M.G. Yakovleva¹, O.E. Lavrinovich¹, N.A. Mikaya¹, Z.N. Ibragimov¹, Y.N. Trifanov¹, N.E. Bondarev¹, O.A. Smirnova¹, K.D. Gusejnov¹, E.V. Bakhidze^{1,3}, I.E. Meshkova¹, E.V. Konstantinova¹, A.F. Urmancheeva¹, I.V. Berlev^{1,3}, A.M. Belyaev^{1,3}, E.N. Imyanitov^{1,2}

The prospective randomized trial evaluating the efficacy of the mitomycin C and cisplatin regimen (MP) versus standard first-line chemotherapy in patients with advanced BRCA1/2-associated ovarian cancer (NCT04747717)

- ¹ N.N. Petrov NMRC of Oncology, Saint Petersburg, Russia
- ² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
- ³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Introduction. BRCA1-associated ovarian cancer (OC) is characterized by high sensitivity to DNA-damaging agents, however, the most effective drug therapy regimen is not defined.

Aim. To compare the clinical efficacy of the combination «mitomycin C and cisplatin» (MP) and «paclitaxel and carboplatin» (TCbP) in neoadjuvant therapy of BRCA-associated ovarian cancer in the randomized trial.

Methods. The study involved 98 patients with advanced ovarian cancer, who were treated at N.N. Petrov NMRC of Oncology (St Petersburg, Russia) from 2019 to 2020. Sixteen carriers of pathogenic variants of BRCA1 and BRCA2 were identified. The patients were randomized at the ratio 1:1 into the experimental group for chemotherapy with the combination of mitomycin C and cisplatin (MP), or into the control group for standard chemotherapy with the combination of paclitaxel and carboplatin (TCbP)

Results. All 8 patients of the advanced BRCA-associated ovarian cancer demonstrated the objective clinical response to treatment in the MP group, whereas only 4 of 8 (50%) patients achieved the same in the TCbP group. Complete and moderate pathomorphologic response (CRS2 and CRS3) was observed in all women in the MP group and only in 5 of 8 (62.5%) patients in the TCbP group.

Twelve patients receiving MP regimen 22 patients who followed the TCbP regimen were included for long term outcomes assessment. Median recurrence-free survival in the MP group was significantly higher than in the TCbP group: 27.3 months versus 17.4 months (p=0.048).

Conclusions. The combination of mitomycin C and cisplatin is superior to the «gold standard» of neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA-associated OC.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, mutations BRCA1 and BRCA2

Сведения об авторах

Городнова Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, t.gorodnova@mail.ru

Соколенко Анна Петровна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Котив Христина Богдановна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ле-

нинградская, 68, Ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Иванцов Александр Олегович, д-р мед. наук, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Яковлева Мария Георгиевна, врач, отделение онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Лавринович Ольга Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Микая Николай Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Ибрагимов Заур Намигович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Трифанов Юрий Николаевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Бондарев Николай Эдуардович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Смирнова Ольга Алексеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Гусейнов Константин Джамильевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Бахидзе Елена Вилльевна, д-р мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Мешкова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Константинова Елена Владимировна, канд. мед. наук, врач клинко-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Урманчеева Адель Федоровна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующая учебной частью кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Берлев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Беляев Алексей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Gorodnova T.V., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, t.gorodnova@mail.ru

Sokolenko A.P., MD, PhD, Researcher of the Department of Tumor Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, docent of the Department of General and molecular medical genetics, St-Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, 2 Litovskaya str., St.-Petersburg, 194100.

Kotiv Kh.B., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Ivantsov A.O., DSc, academic secretary, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Yakovleva M.G., MD, Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Lavrinoich O.E., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Mikaya N.A., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Ibragimov Z.N., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Trifanov Yu.N., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Bondarev N.E., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Smirnova O.A., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Guseinov K.D., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Meshkova I.E., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Konstantinova E.V., MD, PhD, Health-Care Center, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Urmancheeva A.F., MD, DSc, Leading Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of curriculum of Oncology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Berlev I.V., MD, DSc, Head of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Belyaev A.M., MD, DSc, Director of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of the Department of Oncology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Imyanitov E.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of the Department of Tumor Biology St-Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, 2 Litovskaya str., St.-Petersburg, 194100