

Е.Н. Имянитов

Особенности лекарственной чувствительности наследственных опухолей

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

Диагностика наследственных опухолевых синдромов длительное время ассоциировалась исключительно с выявлением повышенного онкологического риска у отдельных индивидуумов и, соответственно, организацией мероприятий по персонализированному мониторингу и профилактике злокачественной патологии. Несколько лет назад стали появляться сведения о том, что семейные раки характеризуются особыми биологическими свойствами, и, как следствие, необычным спектром лекарственной чувствительности. В частности, BRCA1/2-ассоциированные карциномы демонстрируют соматическую утрату оставшегося аллеля вовлечённого гена, приводящую к опухоли-специфическим дефектам репарации двуниевых разрывов ДНК. Именно поэтому новообразования, возникающие у носителей наследственных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, характеризуются высокой чувствительностью к цисплатину, митомицину С, ингибиторам PARP. Семейные раки, ассоциированные с синдромом Линча, могут эффективно лечиться при помощи модуляторов иммунитета. Опухоли у пациентов с туберозным склерозом зачастую регрессируют в ответ на назначение ингибиторов киназы mTOR. В настоящее время в распоряжении врачей находится около десятка лекарственных препаратов, проявляющих специфическую активность по отношению к отдельным разновидностям наследственных раков.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы, лечение

Исследования наследственных опухолевых синдромов изначально рассматривались исключительно в контексте профилактической медицины. Подразумевалось, что идентификация носителей мутаций позволит формировать группы онкологического риска и организовывать для них комплекс диагностических и превентивных мероприятий. Первые гены наследственного рака были идентифицированы в начале и середине 1990-х гг. Вплоть до конца прошедшего десятилетия сведения о носительстве мутаций практически не влияли на тактику лечения онкологических больных [2,19,22]. Ситуация на-

чала резко меняться 5-6 лет назад: во-первых, стали появляться данные о необычном спектре чувствительности некоторых разновидностей наследственных новообразований к цитостатическим лекарственным препаратам; во-вторых, возникли принципиально новые направления противоопухолевой терапии, затронувшие, в том числе, и тактику лечения семейных раков; в-третьих, появились таргетные препараты, разработанные на основе знаний о специфике молекулярного патогенеза опухолей у лиц с онкологической предрасположенностью [12,13].

BRCA1 и BRCA2

В основе феномена избирательной лекарственной чувствительности BRCA1/2-ассоциированных опухолей лежат особенности их молекулярного патогенеза. Многие наследственные новообразования, включая карциномы у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, развиваются по т.н. двуударному механизму [14]. В случае семейного ракового синдрома мутация наследуется от одного из родителей, поэтому она содержится в каждой клетке организма. Тем не менее, человек длительное время остаётся здоровым – это связано с тем, что инактивированным оказывается лишь один аллель гена, а функция оставшегося аллеля представляется достаточной для поддержания нормальной жизнедеятельности органов и тканей. Как возникает опухоль? Одним из ранних этапов этого процесса является инактивация второй копии гена – это происходит вследствие соматической мутации в одной из клеток органа-мишени (рис. 1). В случае генов BRCA1 или BRCA2 возникает уникальное терапевтическое окно: опухолевые клетки утрачивают некоторые существенные модули процессов репарации ДНК, в то время как нормальные ткани сохраняют способность к практически полноценному ответу на повреждение генетического аппарата клетки. В результате, BRCA1/2-ассоциированные опухоли демонстрируют выраженную чувствительность к производным платины и некоторым другим цитостатическим препаратам [13].

Результаты лабораторных экспериментов, свидетельствующие о существовании «BRCA1/2-

специфических» цитостатиков, стали появляться в литературе достаточно давно – в конце 1990-х и начале 2000-х гг. Однако, организация соответствующих клинических испытаний оказалась достаточно проблематичной. Основным заболеванием, ассоциирующимся с носительством мутаций в гене BRCA1, является рак молочной железы (PMЖ). PMЖ характеризуется относительно высокой химиочувствительностью, и, как следствие, существованием достаточно большого числа рекомендаций по его лечению. Ни одна из этих рекомендаций не предполагает использование цисплатина – препарата, к которому BRCA1/2-дефицитные клетки опухоли демонстрируют наибольшую чувствительность.

Первый опыт применения цисплатина для лечения рака молочной железы у носительниц мутаций в гене BRCA1 принадлежит специалистам из Медицинского университета г. Щецин (Польша). Авторы работы, опубликованной в 2009 г., выбрали достаточно рискованный, но при этом весьма информативный дизайн исследования: цисплатин (75 мг/м²) применялся у хемонаивных пациенток в рамках неoadъювантной терапии. Результаты оказались сенсационными: у 9 из 10 женщин, получавших цисплатин до операции, был зафиксирован полный патоморфологический регресс новообразования [4]. В 2014 г. Byrski et al. [5] обобщили собственный опыт неoadъювантной терапии наследственного PMЖ: при лечении 107 пациенток с мутациями в гене BRCA1 полный патоморфологический ответ наблюдался у 65 (61%) больных. Наши собственные исследования по неoadъювантной терапии BRCA1-ассоциированного PMЖ подтверждают подобные результаты [24]. Примечательно, что препараты платины демонстрируют заметную эффективность не только в отношении хемонаивных, потенциально операбельных опухолей молочной железы, но и при терапии метастатического PMЖ, в т.ч. после приобретения резистентности к другим цитостатическим препаратам [3,25]. Следует отметить, что целесообразность использования цисплатина в качестве препарата выбора для терапии BRCA1/2-ассоциированного PMЖ разделяется не всеми специалистами по онкомамологии – многие полагают, что сведения о результатах применения данного препарата пока носят предварительный характер и не являются безусловным основанием для смены медицинских стандартов [33].

Если назначение препаратов платины на ранних этапах терапии PMЖ считается необычным методом лечения, то в отношении другой разновидности BRCA1/2-ассоциированных опухолей – рака яичника (РЯ) – именно применение платиносодержащих схем является основой системной терапии неопластического процес-

са. Многочисленные исследования показывают, что наследственные РЯ характеризуются выраженным ответом на лечение цисплатином или карбоплатином [1,9,10,13]. Примечательно, что хорошая чувствительность карцином к производным платины наблюдается не только у пациенток с семейным, но и со спорадическим РЯ. Действительно, «обычные» серозные новообразования яичника зачастую являются фенотипами наследственных раков – в них также наблюдается инактивация гена BRCA1, хотя её механизмы несколько отличаются от патогенеза РЯ у носительниц BRCA1-мутаций [1,10].

В ходе наших исследований наследственного рака яичника были получены данные, которые могут оказать некоторое влияние на существующие подходы к терапии данного заболевания. Мы обнаружили, что в ходе даже краткосрочного системного назначения производных платины, осуществляемого до операции, происходит полное замещение опухолевого очага другим биологическим подтипом раковых клеток. Если в исходной опухоли подавляющее большинство клеток имеют классический фенотип BRCA1-ассоциированного новообразования, проявляющийся в соматической утрате нормального аллеля гена, то в остаточной опухоли, удалённой в ходе операции, картина совершенно иная – трансформированные клетки демонстрируют сохранность второго аллеля и, следовательно, признаки нормальной функции гена BRCA1 [9]. Эти наблюдения согласуются с данными, согласно которым «потеря гетерозиготности» не является начальным этапом патогенеза наследственного рака, т.е. в BRCA1-ассоциированных опухолях всегда присутствует небольшая фракция клеток с интактным вторым аллелем гена BRCA1 [20]. Удивительной является скорость, с которой происходит селекция BRCA1-профицитных клеток на фоне применения препаратов платины – всего за 2 месяца терапии происходит полное замещение опухолевой массы клоном, который, судя по своим молекулярным характеристикам, не должен отвечать на лечение цисплатином или карбоплатином. Эти данные могут отразиться на тактике послеоперационной терапии.

В настоящее время считается, что быстрый регресс опухоли в процессе неoadъювантного лечения свидетельствует о целесообразности назначения сходной схемы терапии в качестве адъювантного воздействия. Подобный подход основывается на представлениях, согласно которым клеточный состав новообразования изменяется незначительно в ходе регресса опухолевого очага. Наши данные демонстрируют, что даже кратковременное воздействие производных платины приводит к практически моментальной гибели BRCA1-дефицитных клеток, при этом оста-

точная масса опухоли почти полностью состоит из цисплатин-резистентных элементов. Следовательно, решение о назначении адъювантной терапии должно базироваться на молекулярном анализе остаточной опухоли, причем, хороший эффект неоадъювантного лечения не является синонимом целесообразности назначения такой же схемы после операции.

Спектр чувствительности BRCA1/2-ассоциированных новообразований не ограничивается производными платины. Лабораторные эксперименты показывают, что другим BRCA-специфическим препаратом может являться митомицин С [13]. Нами было организовано небольшое клиническое испытание данного препарата. В него включались пациентки с BRCA1-ассоциированным метастатическим раком яичника, у которых наблюдалось прогрессирование после платиносодержащей терапии, а также применения других схем лечения. Несмотря на большое количество предшествовавших циклов химиотерапии, при лечении митомицином С у 1 из 12 больных наблюдался полный регресс новообразования, у 2 – частичный регресс, а ещё у 6 – клинически значимая стабилизация заболевания [23]. Таким образом, митомицин С также является препаратом выбора для лечения опухолей у носителей мутаций в гене BRCA1.

В настоящее время активно проводятся испытания таргетных препаратов – ингибиторов поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP, poly ADP ribose polymerase). В отличие от упомянутых выше цитостатиков, BRCA1/2-специфический эффект которых был продемонстрирован многие годы спустя внедрения этих препаратов, PARP-ингибиторы изначально создавались для специфической терапии BRCA1/2-ассоциированных опухолей [7]. Первым препаратом этого класса является олапариб (olaparib), испытания которого проводятся компанией Астразенека. Данный PARP-ингибитор показал эффективность на поздних линиях терапии опухолей у носителей мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 [8]. Помимо этого, олапариб продемонстрировал увеличение времени до прогрессирования в случае применения в качестве поддерживающей терапии BRCA1/2-ассоциированных карцином яичника [17]. В настоящее время подводятся итоги других клинических исследований, основанных на применении олапариба [21,28]. Помимо этого, осуществляются испытания других препаратов этого класса – инипариба, велипариба, рукапариба и т.д. [6,27,29].

Наследственные опухоли, возникающие на фоне присутствия мутаций в генах BRCA1 или BRCA2, составляют существенную, но всё-таки относительно небольшую группу новообразований. На них приходится около 5% карцином

молочной железы, 15% новообразований яичника, до 3-7% раков поджелудочной железы, определённая часть опухолей простаты; наши собственные исследования показывают, что к спектру BRCA1/2-ассоциированных раков следует добавить карциномы желудка – мутация в BRCA1 или BRCA2 наблюдается примерно у 3% больных с поражением данного органа [9, 11, 13, 26, 30]. Как упоминалось выше, некоторые опухоли, не являясь наследственными по своей природе, также демонстрируют фенотипические характеристики BRCA1/2-ассоциированных семейных карцином. Например, многие новообразования молочной железы, яичника, желудка, лёгкого отличаются низким уровнем экспрессии BRCA1 – по своим биологическим свойствам эти опухоли почти эквивалентны карциномам у BRCA1-носителей, т.е. они отличаются чувствительностью к производным платины и, возможно, ингибиторам PARP [13, 26]. Другим подходом, позволяющим выявлять «BRCA1/2-подобные» раки, является разработка комплексных тестов, направленных на оценку функционального состояния процессов гомологичной репарации ДНК. Соответствующие лабораторные протоколы, предусматривающие использование секвенирования нового поколения, испытываются в качестве диагностических компаньонов PARP-специфических препаратов [21]. Следует подчеркнуть, что доступность подобных тестов пока остаётся ограниченной вследствие их сложности и высокой себестоимости.

Иммунотерапия опухолей с микросателлитной нестабильностью

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – достаточно необычный вариант патогенеза рака толстой кишки и, в редких случаях, некоторых других опухолей, сопряжённый с инактивацией процессов репарации неспаренных оснований ДНК. Микросателлитная нестабильность проявляется в накоплении опухоли огромного количества небольших мутаций, поражающих преимущественно нуклеотидные повторы (микросателлиты). Микросателлитная нестабильность характерна для двух клинически противоположных категорий новообразований. Во-первых, это опухоли старческого возраста – в них инактивация процессов репарации неспаренных оснований ДНК связана с метилированием промоторов и, как следствие, отсутствием экспрессии соответствующих генов. Во-вторых, это карциномы, сопряжённые с синдромом Линча – семейным раком толстой кишки, наблюдающимся преимущественно у людей относительно молодого возраста и ассоциированным с наследственными мутациями в

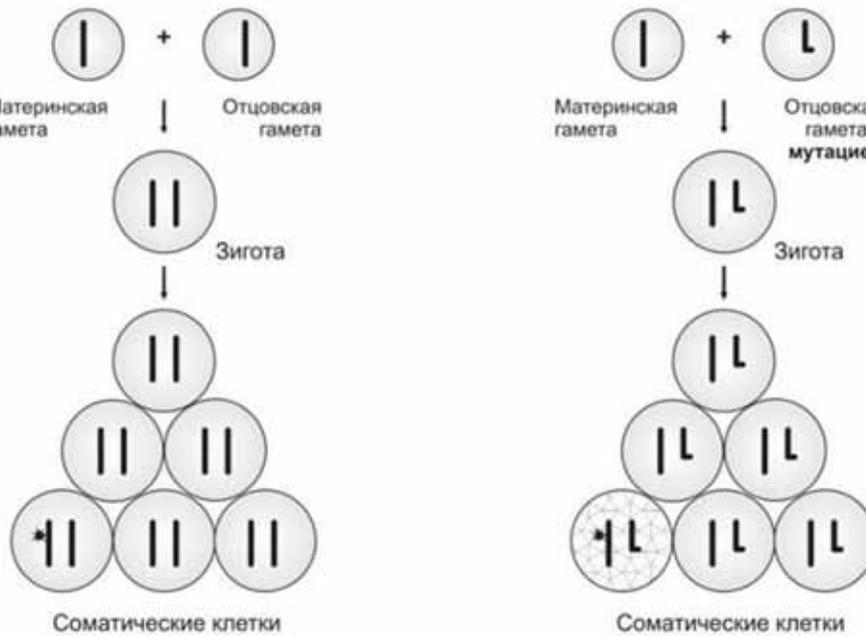


Рисунок 1. Механизм возникновения наследственных раков.

Единичные соматические поломки генома редко приводят к фатальным последствиям у здоровых людей (слева). В организме носителя мутации дефект одного из аллелей генов уже присутствует в каждой клетке организма, поэтому соматическая утрата оставшегося аллеля в любой из клеток органа-мишени может привести к появлению злокачественного клона (справа).

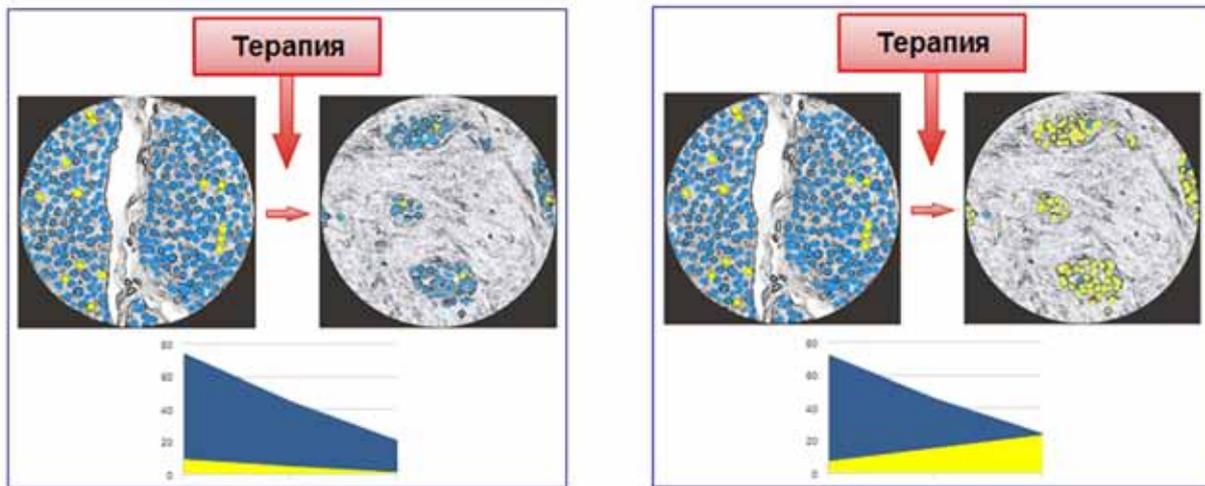


Рисунок 2. Селекция резистентных клеток в ходе системного лечения опухолей.

Эффективная противоопухолевая терапия обычно приводит к регрессу очагов злокачественного роста (слева). Наши данные свидетельствуют о том, что процессы гибели затрагивают далеко не все клеточные популяции опухоли; на фоне системного лечения чувствительные к терапии клетки демонстрируют практически моментальную реакцию на лекарственное воздействие, в то время как резистентные клоны продолжают расти (справа).

MLH1, MSH2, MSH6 и, возможно, некоторых других локусах генома. Дифференциальная диагностика между семейным и спорадическим раком в отношении опухолей с микросателлитной нестабильностью подразумевает учёт не только возраста и семейного онкологического анамнеза, но и определение статуса гена BRAF – действительно, мутации BRAF никогда не наблюдаются при синдроме Линча, но при этом часто сочетаются с MSI в опухолях у пожилых людей [34].

Биологические характеристики карцином с микросателлитной нестабильностью в значительной мере зависят от спектра поражённых

мутациями генов. Тем не менее, большое количество «фоновых» генетических событий приводит к одному в достаточной мере универсальному свойству – высокой иммуногенности данной разновидности карцином. Как следствие, опухоли с MSI обладают относительно неплохим прогнозом – например, в случае рака толстой кишки второй стадии присутствие микросателлитной нестабильности считается достаточным основанием для отказа от адъювантной терапии после операции. Для того, чтобы расти, MSI-положительные опухоли вынуждены продуцировать цитокины, которые обеспечивают

локальную, периопухолевую иммуносупрессию [18]. Соответственно, клинические испытания антагонистов этих цитокинов, восстанавливающих нормальное иммунное окружение опухоли, продемонстрировали весьма многообещающие результаты [16].

В целом, разработку иммуномодулирующих таргетных препаратов можно отнести к главному событию в онкологии нынешнего десятилетия – впервые в распоряжении врачей появился лечебный подход, позволяющий, хотя бы иногда, достичь полного излечения пациентов с запущенными стадиями злокачественного процесса. Существенно, что применение иммуномодуляторов стоит несколько особняком от других разновидностей терапии – в данном случае речь идёт не о воздействии непосредственно на раковые клетки, а о модуляции микроокружения опухоли, в частности, активации локального иммунного ответа.

Таргетные препараты для лечения наследственных опухолей

Как упоминалось выше, целая группа таргетных препаратов – ингибиторы PARP – изначально разрабатывалась для лечения BRCA1/2-ассоциированных раков. Другим примером лекарственного вещества, применяемого при семейной форме онкологического заболевания, является эверолимус – ингибитор протеинкиназы mTOR, продемонстрировавший противоопухолевую активность у пациентов с туберозным склерозом [15]. Базально-клеточные карциномы кожи, ассоциированные с синдромом Горлина, отвечают на терапию висмодегибом – ингибитором белка SMO [32]. Наследственные медуллярные карциномы щитовидной железы, вызванные мутацией в онкогене RET, характеризуются заметной чувствительностью к RET-ингибитору – препарату вандетаниб [35]. Существуют и более ранние примеры успешных клинических испытаний – например, ингибитор циклооксигеназы-2, препарат целекоксиб, показал хорошие результаты при лечении наследственного полипоза толстой кишки [31].

Разработка новых способов терапии для лечения редких заболеваний, в т.ч. наследственных раковых синдромов, сталкивается с трудностями экономического и организационного характера. По определению, подобные патологии встречаются исключительно редко – соответственно, не только продажи потенциально эффективных препаратов, но даже их испытания, представляют для фарминдустрии колоссальную проблему. Именно поэтому во всех развитых странах существуют специальные законодательные инициативы, упрощающие разработку и реализацию

терапевтических препаратов, предназначенных для лечения орфанных заболеваний. В целом, подобный подход даёт свои плоды – как следует из представленного выше обзора, перечень лекарственных средств, специфически применяющихся для лечения семейных раков, уже сейчас насчитывает около десятка наименований.

Данная работа поддержана грантом РФФИ 15-04-01744. Автор работы выражает сердечную признательность к.б.н. Е.Ш. Кулигиной за помощь в подготовке иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. 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. - Vol. 30. – P. 2654-2663.
2. Bronner C.E., Baker S.M., Morrison P.T. et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer // Nature. – 1994. – Vol. 368. – P. 258-261.
3. Byrski T., Dent R., Blecharz P. et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. – 2012. – Vol. -14. - R110.
4. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. – 2009. – Vol. 115 – P. 359-363.
5. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. – 2014. –Vol. 147. – P.401-405.
6. Coleman R.L., Sill M.W., Bell-McGuinn K. et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 137. – P. 386-391.
7. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P. 917-921.
8. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers // N Engl J Med. – 2009. - Vol. 361. – P. 123-134.
9. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 369. – P. 363-367.
10. Hennessy B.T., Timms K.M., Carey M.S. et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 3570-3576.
11. Hu C., Hart S.N., Bamlet W.R. et al. Prevalence of Pathogenic Mutations in Cancer Predisposition Genes among Pancreatic Cancer Patients // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2016. – Vol. 25. – P. 207-211.

12. Imyanitov E.N., Byrski T. Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2013. – Vol. 11. – P. 2.
13. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2011. – Vol. 9. – P. 5.
14. Knudson A.G. Two genetic hits (more or less) to cancer // *Nat Rev Cancer.* – 2001. – Vol. 2. – P. 157-162.
15. Krueger D.A., Care M.M., Holland K. et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1801-1811.
16. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2509-2520.
17. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 852-861.
18. Llosa N.J., Cruise M., Tam A. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5. – P. 43-51.
19. Malkin D., Li F.P., Strong L.C. et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms // *Science.* – 1990. – Vol. 250. – P. 1233-1238.
20. Martins F.C., De S., Almendro V. et al. Evolutionary pathways in BRCA1-associated breast tumors // *Cancer Discov.* – 2012. – Vol. 6. – P. 503-511.
21. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 1697-1708.
22. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // *Science.* – 1994. – Vol. 266. – P. 66-71.
23. Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V. et al. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation // *Med Oncol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 199.
24. Moiseyenko V.M., Dolmatov G.D., Moiseyenko F.V. et al. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation // *Med Oncol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 89.
25. Moiseyenko V.M., Protzenko S.A., Brezhnev N.V. et al. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – Vol. 197. – P. 91-94.
26. Moiseyenko V.M., Volkov N.M., Suspistin E.N. et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med Oncol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 545.
27. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Danso M.A. et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3840-3847.
28. Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O. et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 87-97.
29. Plummer R., Lorigan P., Steven N. et al. A phase II study of the potent PARP inhibitor, Rucaparib (PF-01367338, AG014699), with temozolomide in patients with metastatic melanoma demonstrating evidence of chemopotential // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2013. – Vol. 71. – P. 1191-1199.
30. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G. et al. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients // *Eur J Cancer.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1380-1384.
31. Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K. et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1946-1952.
32. Tang J.Y., Mackay-Wiggan J.M., Aszterbaum M. et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 2180-2188.
33. Turner N.C., Tutt A.N. Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence? // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol. 14. – P. 115.
34. Vilar E., Gruber S.B. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 153-162.
35. Wells S.A. Jr., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 767-772.

Поступила в редакцию 25.12. 2015 г.

E.N.Imyanitov

Specific features of drug sensitivity of hereditary cancers

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

Until recently the detection of carriers of mutations in hereditary cancer genes was aimed almost exclusively to the detection of subjects-at-risk, and consequently, personalized monitoring and preventive actions. However, it was revealed several years ago that some hereditary cancers are characterized by unique biological features and, therefore, unusual spectrum of drug sensitivity. For example, BRCA1/2-associated cancers usually demonstrate somatic loss of the remaining gene allele, and, hence, tumor-specific defects of DNA repair of double-strand breaks. This mechanism determines increased sensitivity of BRCA1/2-related cancers to cisplatin, mitomycin C and PARP inhibitors. Cancers arising as a part of Lynch syndrome can be effectively treated by the modulators of immune response. Tumors in patients with tuberous sclerosis often regress after administration of mTOR inhibitors. For the time being, there is already about a dozen of drugs demonstrating specific activity towards certain categories of hereditary cancers.

Key words: hereditary tumor syndromes, treatment