

*Т.В. Городнова<sup>1</sup>, А.П. Соколенко<sup>1</sup>, Е.Ш. Кулигина<sup>1</sup>, Х.Б. Котиев<sup>1</sup>, К.Д. Гусейнов<sup>1</sup>,  
Е.А. Ульрих<sup>1,2</sup>, Н.С. Матвеева<sup>1</sup>, Ю.Н. Трифанов<sup>1</sup>, И.Е. Мешкова<sup>1</sup>, Е.А. Некрасова<sup>1</sup>,  
А.А. Сидорук<sup>1,2</sup>, Н.А. Микая<sup>1</sup>, А.Ф. Урманчиева<sup>1,2</sup>, И.В. Берлев<sup>1,2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>*

## Особенности рецидивирования распространенного BRCA-положительного рака яичников

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

В исследование вошли 160 больных распространенным раком яичников (РЯ), которым проведено комбинированное лечение с января 2000 по январь 2013 года в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова.

По сравнению с больными без мутаций BRCA-положительные больные характеризуются более длительным бесплатиновым интервалом (БПИ) (14 месяцев [95% ДИ 9,6–36,4 мес.] против 8 месяцев [95% ДИ 4,8–12,4 мес.];  $p = 0,006$ ). При этом наибольшая медиана БПИ установлена при применении схемы CAP – 33,5 месяца против 12 месяцев при использовании схемы TCbP. У половины пациенток с мутацией в гене BRCA1 (20/40 (50%)) выявлен изолированный рецидив в области малого таза против 35/120 (29,2 %) пациенток без мутаций ( $p = 0,00001$ ). Прогрессия отдаленных очагов при первом рецидиве заболевания у пациенток с мутацией была достоверно ниже (15/40 (37,5%) против 84/120 (70%),  $p = 0,00001$ ). Кроме того, 85% рецидивов у BRCA-положительных больных являются платиночувствительными.

Только возраст пациенток распространенным РЯ является независимым прогностическим фактором БПИ с момента начала лечения ( $p = 0,00001$ ).

**Ключевые слова:** рак яичников, гены BRCA1/2, рецидив заболевания, химиочувствительность

Смертность от РЯ занимает четвертое место среди причин смерти от общей онкологической патологии у женщин [5]. Каждая седьмая больная РЯ в России – это пациентка с наследственной мутацией в гене BRCA1 [2, 11].

Гены-супрессоры опухолевого роста BRCA1 и BRCA2 участвуют в регуляции пролиферации клеток и репарации молекулы ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации [13, 14]. 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.

Многочисленные работы убедительно демонстрируют, что у BRCA-положительных больных РЯ протекает более благоприятно, что связано с уникальной чувствительностью к химиотерапии (ХТ) [3, 4, 12]. Ранее, в клинике НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова в нескольких исследованиях доказана высокая эффективность ДНК-повреждающего препарата цисплатин у больных РЯ — носительниц мутаций в генах BRCA1/2 [1, 6].

Однако, несмотря на успешность первичного лечения, часть больных, преимущественно с диссеминированным процессом, рецидивируют в ближайшие годы.

Целью исследования стало изучение особенностей рецидивирования распространенного РЯ у больных — носительниц мутаций в гене BRCA1.

### Материалы и методы

Для изучения характера рецидива при BRCA-положительном РЯ в архиве НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова отобраны 652 истории больных распространенным РЯ, проходивших комбинированное лечение с января 2000 по январь 2013 года. Поскольку рецидивирование заболевания, как правило, происходит на протяжении первых 2-х лет после лечения, можно предположить, что в течение указанного срока было диагностировано большинство рецидивов. Из них полная клиническая информация об особенностях и дате рецидива, а также информация о молекулярном тестировании установлена у 166 больных (рис.1).

Все пациентки, вошедшие в исследование, тестированы на носительство мутаций BRCA1 5382ins C, BRCA1 4153del A, BRCA1 185del AG, BRCA2 6174del T методом

аллель-специфической ПЦР, и только 35% из них тестированы по NBS1 657del5, CHEK2 1100delC, BLM Q548X (рис. 1). Шесть пациенток, позитивных по указанным мутациям, исключены из исследования. В соответствии с BRCA-статусом сформированы две группы – группа больных распространенным РЯ носителей мутаций в гене BRCA1 и группа больных распространенным РЯ без мутации в гене BRCA1. В сформированных группах изучали особенности локализации первого рецидива заболевания, а также БПИ, который вычисляли как период времени с момента окончания первой линии терапии до регистрации рецидива [10].

Дату рецидива определяли по первому признаку прогрессирования заболевания на основании данных УЗИ, КТ и МРТ, оцениваемых по шкале RECIST, или по повышению уровня маркера СА-125 после завершения первой линии терапии в соответствии с критериями, описанными [4]. Корреляции между категориальными показателями устанавливали путем использования критерия  $\chi^2$ . Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки зависимости продолжительности БПИ от различных клинико-патологических факторов.

Следует отметить, что термин рецидив заболевания, используемый в этой работе, условный, так как при распространенном РЯ речь идет не о рецидиве, а о прогрес-

сировании, дальнейшем клиническом проявлении роста метастазов, преимущественно имплантационных, не удаленных при первичном лечении или возникших вновь в зоне операции. Поэтому, при анализе архивного материала в исследование вошли только те пациенты, у которых в ходе комбинированного лечения была выполнена полная циторедуктивная операция. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

### Результаты исследования и обсуждение

У пациенток с распространенным РЯ с мутацией в гене BRCA1 определено преобладание случаев метастатического поражения паренхиматозных органов (паренхима печени, селезенка, легкие) и забрюшинных лимфоузлов до начала лечения в сравнении с больными распространенным РЯ без мутаций [(14/40 (35%) против 10/120 (8,3%),  $p=0,00001$ )]. Это может говорить о преобладании гематогенного и лимфогенного пути метастазирования у носителей мутаций (табл. 2).

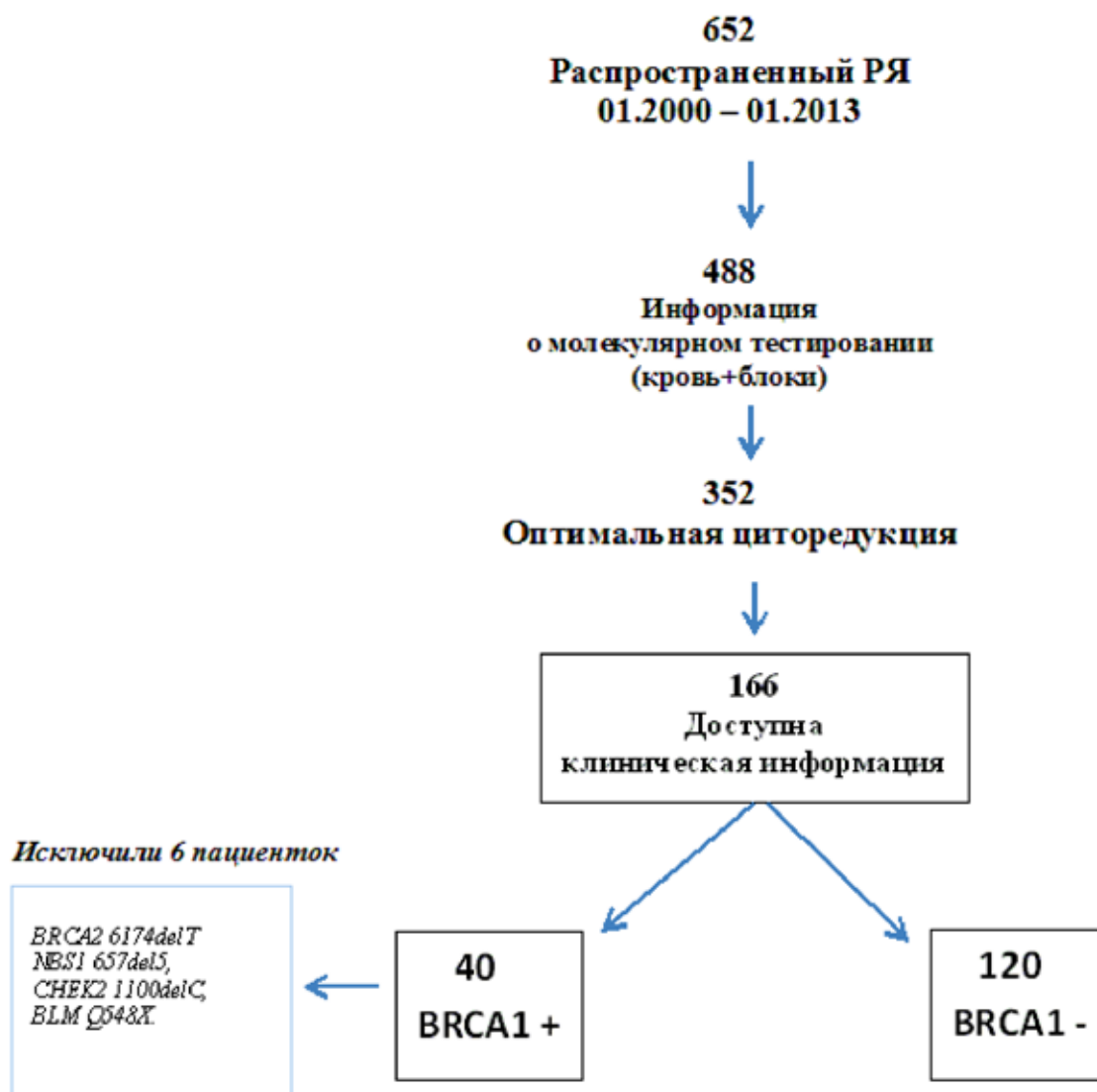


Рис. 1. Дизайн ретроспективного исследования

Таблица 1. Клиническая характеристика больных распространенным РЯ

Клинические характеристики	Пациентки с мутацией в гене BRCA1 (n=40)	Пациентки без мутаций в гене BRCA1 (n=120)	P (с2)
Возраст Медиана (годы)	50	56	0.009
Клиническая стадия (FIGO)			
II В,С	2 (5%)	20 (17%)	0.025
III А,В	-	12 (10%)	
III С	27 (67,5%)	68 (56%)	
IV	11 (27,5%)	20 (17%)	
Гистологический тип			
Серозный рак	36 (90%)	90 (75%)	0.045
Несерозный рак (эндометриоидная, светлоклеточная, смешанные опухоли)	4 (10%)	30 (25%)	
Дифференцировка опухоли			
G1	-	1 (1%)	0.009
G2	4 (10%)	16 (13%)	
G3	34 (85%)	69 (58%)	
Нет данных	2 (5%)	34 (28%)	
Неoadьювантная химиотерапия			
Первичная циторедукция	20 (50%)	48 (40%)	0.267
	20 (50%)	72 (60%)	
Схемы неoadьювантной химиотерапии			
Циклофосфан+цисплатин (СР)	12(60%)	35 (73%)	0.016
Паклитаксел+карбоплатин (ТСьР)	2 (10%)	7 (15%)	
Циклофосфан+доксорубин+цисплатин (САР)	2 (10%)	6 (12%)	
Цисплатин	4 (20%)	0 (0%)	
Схемы послеоперационной химиотерапии			
СР	7 (35%)	48 (66%)	0.003
ТСьР	5 (25%)	14 (20%)	
САР	6 (30%)	7 (10%)	
Цисплатин	2 (10%)	0 (0%)	
Другие	0 (0%)	3 (4%)	

По данным анализа анатомической локализации рецидивов заболевания, у половины пациенток с мутацией в гене BRCA1 (20/40 (50%)) выявлен изолированный рецидив в области малого таза против 35/120 (29,2%) пациенток без мутаций ( $p=0,00001$ ). При этом, прогрессия отдаленных очагов при первом рецидиве заболевания у пациенток с мутацией была достоверно ниже (15/40 (37,5%) против 84/120 (70%),  $p=0,00001$ ), что говорит о высокой химиочувствительности больных BRCA-позитивным РЯ (табл. 3).

У пациенток с BRCA1 мутацией из 40 рецидивов только 15 (37,5%) были представлены метастазами в зонах за пределами лечебного хирургического воздействия (системный рецидив заболевания), тогда как в группе больных без мутаций процент системного рецидива был достоверно выше 71/120 (59,2%). Полученные данные могут говорить о том, что в группе пациенток без мутаций проведенная терапия обес-

печила местный контроль над заболеванием, но не действовала на отдаленные метастазы (табл. 4).

В клинической практике выбор терапии рецидивов РЯ основан на длительности безрецидивного периода [7, 9]. При анализе временного интервала возникновения рецидива заболевания наибольшее число больных, у которых рецидив возник в сроки менее 6 месяцев, было в группе пациенток без мутаций 45/120 (37,5%) против 6/40 (15%) ( $p=0,025$ ) в группе с мутацией в гене BRCA1 (табл. 5). Таким образом, 85% рецидивов у BRCA-позитивных больных являются платиночувствительными.

Анализ медианы БПИ после комбинированного лечения выявил статистически значимые различия между группами больных с мутацией и без (14 месяцев [95% ДИ 9,6–36,4 мес.] против 8 месяцев [95% ДИ 4,8–12,4 мес.];  $p=0,006$ ) (рис. 2).

**Таблица 2. Метастазирование в паренхиматозные органы и лимфатические узлы при распространенном РЯ**

	Пациентки с мутацией в гене BRCA1 (n=40)	Пациентки без мутаций в гене BRCA1 (n=120)	P (с2)
Метастазы в паренхиматозные органы и лимфатические узлы (до начала лечения)	14 (35%)	10 (8,3%)	0,00001

**Таблица 3. Анатомическая локализация рецидива при распространенном РЯ**

Локализация	Пациентки с мутацией в гене BRCA1	Пациентки без мутаций в гене BRCA1	P (с2)
Регионарный рецидив	20 (50%)	35 (29,2%)	0,00001
Прогрессия отдаленных метастазов (печень, легкие, головной мозг, забрюшинные лимфоузлы)	15 (37,5%)	84 (70%)	
Без очагов (маркерный)	3 (7,5%)	0	
Возникновение другой опухоли	2 (5%)	1 (0,8%)	
Всего	40	120	

**Таблица 4. Характеристика рецидивов заболевания при распространенном РЯ**

Характер	Пациентки с мутацией в гене BRCA1	Пациентки без мутаций в гене BRCA1	P (с2)
Локальный рецидив	23 (57,5%)	48 (40%)	0,024
Системный рецидив	15 (37,5%)	71 (59,2%)	
Возникновение другой опухоли	2 (5,0%)	1 (0,8%)	
Всего	40	120	

**Таблица 5. Бесплатиновый интервал в группах сравнения**

Время возникновения рецидива	Кол-во пациентов с рецидивом		P (с2)
	Пациентки с мутацией в гене BRCA1 абс. кол-во (%)	Пациентки без мутации абс. кол-во (%)	
<6 мес	6/40 (15%)	45/120 (37,5%)	0,025
6-12 мес	9/40 (22,5%)	30/120 (25%)	
12-24 мес	15/40 (37,5%)	25/120 (21%)	
>24 мес	10/40 (25%)	20/120 (16,5%)	

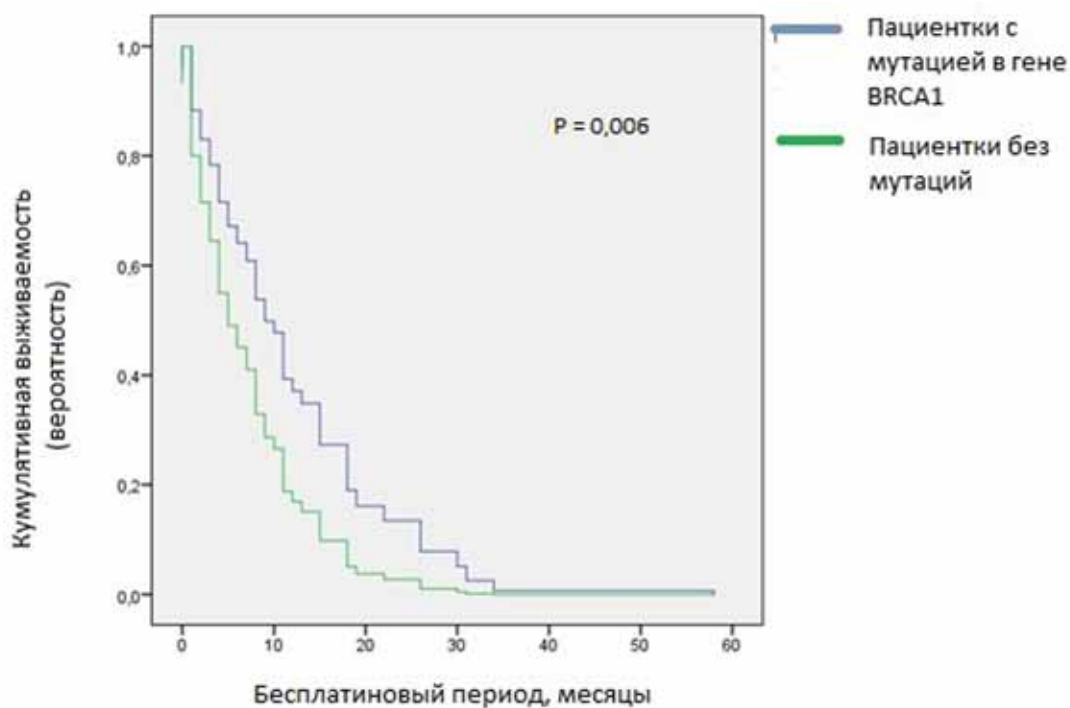


Рис. 2. Продолжительность бесплатинового периода у носителей BRCA1 мутации и пациенток без мутаций

**Таблица 6. Совокупный анализ корреляции между схемой химиотерапии и медианой безрецидивного интервала (БПИ) у больных распространенным РЯ**

Схема химиотерапии	Пациентки с мутацией в гене BRCA1 (n=38)		Пациентки без мутации (n=113)	
	абс. число(%)	Медиана БПИ, мес.	абс. число (%)	Медиана БПИ, мес.
СР	18 (47,5%)	17 мес.	77 (68%)	7 мес.
ТСбР	7 (18,5%)	12 мес.	21 (18%)	12,5 мес.
САР	8 (21%)	33,5 мес.	12 (11%)	13 мес.
Цисплатин	5(13%)	19 мес.	-	-
Другие	-	-	3 (3%)	5 мес.
Всего	38	15,5 мес.	113	8 мес.
Бестаксановая химиотерапия (СР, САР, цисплатин)	31 (82%)	18 мес.	93 (82%)	8 мес.
Таксол+Карбоплатин (ТСбР)	7 (18%)	12 мес.	20 (18%)	12,5 мес.
Всего	38	15,5 мес.	113	8 мес.

Важной задачей стало изучение клинической значимости присутствия мутаций в гене BRCA1 у больных РЯ как фактора, влияющего на продолжительность БПИ при определенном типе химиотерапии. Для совокупного анализа (113 пациенток) из группы 120 пациенток без мутаций исключили 6 пациенток, которым сменили схему химиотерапии после хирургического этапа комбинированного лечения, а также не учитывали больных с развитием другой опухоли. В таблице 6 представлены медианы БПИ при каждой отдельной схеме химиотерапии.

В группе пациенток без мутаций, где проводили ХТ по схеме ТСбР, БПИ ожидаемо выше — 12,5 месяцев против 7 месяцев при проведении ХТ по схеме СР. У пациенток с мутацией в гене BRCA1 примечательна значимо большая медиана БПИ при применении платиносодержащей схемы с добавлением антрацик-

линов – 33,5 месяца против 12 месяцев при использовании схемы ТСбР.

Множественный регрессионный анализ по методу Кокса для БПИ со времени окончания комбинированного лечения показал, что только возраст на момент постановки диагноза являлся статистически значимым фактором прогноза при распространенном РЯ ( $p=0,021$ ). BRCA-статус же по результатам анализа в многомерной модели остался статистически не достоверным фактором прогноза при распространенном РЯ ( $p=0,220$ ). При этом, частота рецидивов у носительниц мутаций по данным многофакторного анализа строго коррелировала с другими прогностическими факторами – возрастом ( $p=0.00001$ ) и степенью дифференцировки опухоли ( $p=,032$ ) (рис. 3, А), а также с типом проводимой пред- и послеоперационной ХТ ( $p=0,041$ ) (рис. 3, Б).

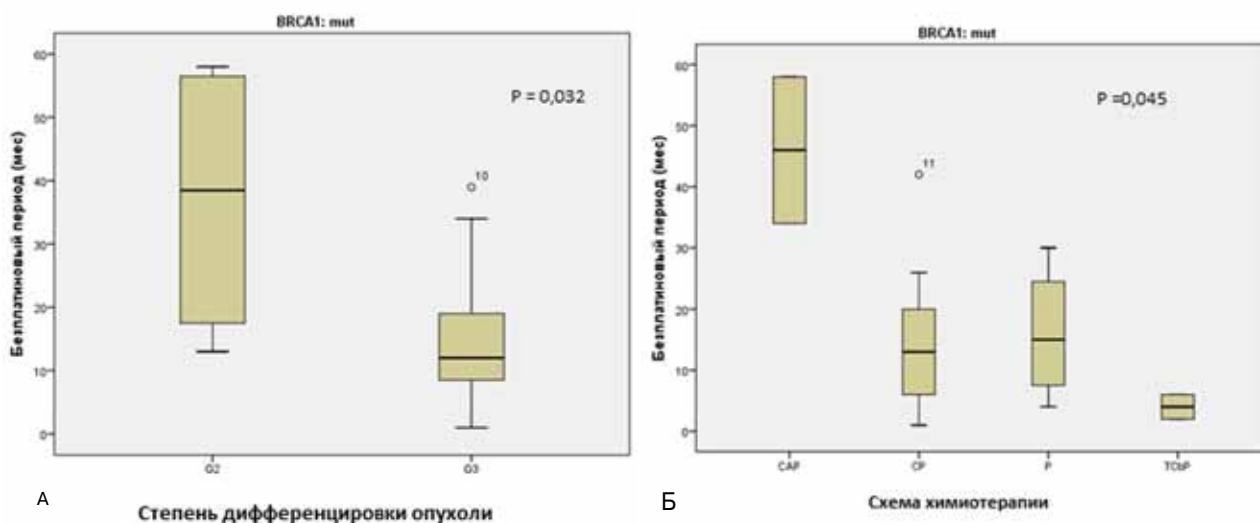


Рисунок 3. Продолжительность безрецидивного периода у пациенток — носительниц мутаций в гене BRCA1 в зависимости от разных клинико-патологических параметров

## Выводы

Принимая во внимание, что настоящее исследование ретроспективное и с относительно небольшим количеством пациентов, наши результаты нельзя рассматривать как окончательные и точные. Интересные данные, показывающие более локальные формы рецидива заболевания, а также лучший ответ на антрациклины при распространенном РЯ у BRCA-положительных больных стимулирует авторский коллектив к проведению дальнейших исследований. Чтобы получить более точные данные, необходимо крупное детальное исследование, направленного на сравнение особенностей течения и исходов заболевания у больных РЯ с мутацией в гене BRCA1 и у больных без мутаций. Результаты такого наблюдения могут оказаться особенно значимыми для BRCA-положительных больных с резистентностью или неполной чувствительностью к препаратам платины во время первого и последующих рецидивов. В то же время, наши результаты, как и данные других ретроспективных анализов, однозначно свидетельствуют о том, что последующие клинические испытания у BRCA-положительных больных РЯ новых препаратов, таких как ингибиторы PARP, должны учитывать растущее количество доказательств в пользу повышенной чувствительности к платиносодержащей химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-положительного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 14–19.
- Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В. и др. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации // Acta naturae. – 2010. – № 4. – С. 35–39.
- Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // JAMA. – 2000. – Vol. 17. – P. 2260-2265.
- Friedlander M., Trimble E., Tinker A. Gynecologic Cancer Inter Group. Clinical trials in recurrent ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2011. – Vol. 21. – P. 771-775.
- Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0 / Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. – 2013. – Vol. 11. – P. 278.
- 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. 2. – P. 363-367.
- Gore M.E., Atkinson R.J., Thomas H. et al. A phase II trial of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 18. – P. 2416-2420.
- Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – № 14. – P. 2137-2150.
- Markman M. Trends in treatment of advanced epithelial ovarian cancer in the Medicare population // Gynecol Oncol. – 2012. – Vol. 1. – P. 278-279.
- Recurrent Ovarian Cancer Ovarian Cancer National Alliance Conference Sarah Adams, MD July 25. – 2015.
- 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 // Hereditary Cancer in Clinical Practice. – 2009. – Vol. 10. – P. 86 – 97.
- Tan D.S., 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. 97(9). – P. 2187-959.
- Tutt A., Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition // Trends Mol Med. – 2002. – Vol. 12. – P. 571-572.
- 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. – Vol. 11. – P. 866-871.

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

*T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, A.P. Sokolenko<sup>1</sup>, E.Sh. Kuligina<sup>1</sup>,  
Kh.B. Kotiv<sup>1</sup>, K.D. Guseinov<sup>1</sup>, E.A. Ulrikh<sup>1,2</sup>,  
N.S. Matveeva<sup>1</sup>, Yu.N. Trifanov<sup>1</sup>, I.E. Meshkova<sup>1</sup>,  
E.A. Nekrasova<sup>1</sup>, A.A. Sidoruk<sup>1,2</sup>, N.A. Mikaya<sup>1</sup>,  
A.F. Urmancheeva<sup>1,2</sup>, I.V. Berlev<sup>1,2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>*

## Features of recurrence of advanced BCRA-positive ovarian cancer

<sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology  
<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University  
St. Petersburg

The study included 160 patients with advanced ovarian cancer (OC) who underwent combined treatment from January 2000 to January 2013 at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Compared to non-mutated patients, BRCA-positive patients were characterized by a longer platinum-free interval (BFI) (14 months [95% CI 9.6-36.4 months] versus 8 months [95% CI 4.8-12.4 months]; P = 0.006), with the largest median of the BFI were established using the CAP scheme — 33.5 months versus 12 months using the TCbP scheme. Half of patients with a mutation in the BRCA1 gene (20/40 (50%)) had an isolated recurrence in the pelvic area versus 35/120 (29.2%) of patients without mutations (p = 0.00001). The progression of distant foci in the first recurrence of the disease in patients with mutations was significantly lower (15/40 (37.5%) versus 84/120 (70%), p = 0.00001). In addition 85% of recurrences in BRCA-positive patients were platinum-sensitive. Only the age of patients with advanced OC was an independent prognostic factor of BFI since the start of treatment (p = 0.00001).

Key words: ovarian cancer, BRCA1 genes, recurrence of the disease, chemosensitivity