

Р.Р. Фаисханова^{1,2}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, Э.К. Хуснутдинова^{2,4}**ЛЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа⁴ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

Частота рецидивирования рака яичников (РЯ) составляет до 90%, что связано с бессимптомным течением заболевания и запущенной стадией опухолевого процесса на момент постановки диагноза и начала специального лечения. Рак яичника в своем течении носит рецидивирующий характер. Наследственный рак яичников (НРЯ) характеризуется более благоприятным течением, что в основном связано с высокой частотой ответов на платиносодержащие препараты, используемые для лечения РЯ. Именно при НРЯ чаще встречается платиночувствительный рецидив. Для НРЯ характерно рецидивирование опухолевого процесса в сроки от 6 месяцев и более после адъювантного лечения.

Материал и методы. В течение 5 лет (с 2016 по 2021 гг.) проведено исследование 123 пациенток с клинической картиной НРЯ. Изучены особенности его клинической картины, показатели общей и безрецидивной выживаемости. Пациенты были распределены на две группы согласно выявленным герминальным нарушениям нуклеотидных последовательностей ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты). Для выявления герминальных нарушений были использованы стандартная диагностическая панель ДНК для выявления онкозаболеваний и секвенирование нового поколения (NGS).

Результаты. Количество пациенток, которым не была выполнена циторедуктивная операция в группе без герминальных нарушений, было выше, чем в основной группе ($p=0,044$). В группе сравнения достоверно чаще развивалась резистентность к препаратам платины ($p=0,007$).

При сравнении общей выживаемости женщин основной группы и группы сравнения статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,69$). Безрецидивная выживаемость пациенток с герминальными нарушениями была достоверно выше по сравнению с пациентками без герминальных нарушений ($p=0,004$). Наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости были у пациенток с герминальными нарушениями в гене *BRCA1*. Показатели безрецидивной выживаемости были ниже у пациенток с герминальными нарушениями в гене *BRCA2* и в генах *ATM* и *RAD50*.

Заключение. Отсутствие герминальных нарушений ДНК коррелирует с более неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, гены *BRCA 1* и *2*, платиночувствительный рецидив, выживаемость.

R.R. Faiskhanova, D.D. Sakaeva, E.K. Khusnutdinova

**TREATMENT AND FEATURES
OF HEREDITARY OVARIAN CANCER**

The recurrence rate of ovarian cancer is up to 90%, which is associated with the asymptomatic course of the disease and the advanced stage of the tumor process at the time of diagnosis and the start of special treatment. Ovarian cancer (OC) in its course is recurrent. Hereditary ovarian cancer (HOC) is characterized by a more favorable course, which is mainly associated with a high response rate to platinum-containing drugs used to treat ovarian cancer (OC). It is with HOC that platinum-sensitive relapse is more common. For HOC, recurrence of the tumor process is characteristic in terms of 6 months or more after adjuvant treatment.

Material and methods. For 5 years (from 2016 to 2021), a study of 123 patients with a clinical picture of HOC was carried out. The features of the clinical picture of HOC, indicators of overall and relapse-free survival were studied. The patients were divided into two groups according to the identified germline abnormalities in DNA (deoxyribonucleic acid) nucleotide sequences. To identify germline disorders, a standard diagnostic panel of DNA diagnostics of oncological diseases and new generation sequencing (NGS) were used.

Results. The number of patients who did not undergo cytoreductive surgery in the group without germline disorders was higher than in the main group ($p = 0.044$). In the comparison group, resistance to platinum drugs developed significantly more often ($p = 0.007$).

When comparing the overall survival rate of women in the main group and the comparison group, no statistically significant differences were found ($p = 0.69$). Disease-free survival in patients with germline disorders was significantly higher than in patients without germline disorders ($p = 0.004$). The highest rates of relapse-free survival were in patients with germline disorders in the *BRCA1* gene. Disease-free survival rates were lower in patients with germline disorders in the *BRCA2* gene and in the *ATM* and *RAD50* genes.

Conclusion. The absence of germline DNA abnormalities correlates with a more unfavorable prognosis of the course of the disease.

Key words: hereditary ovarian cancer, *BRCA 1* and *2*, platinum-sensitive relapse, survival.

На сегодняшний день для лечения РЯ у пациенток с впервые установленным диагнозом используют комбинированную терапию, включающую циторедуктивную операцию и 6-8 циклов химиотерапии на основе платины [1]. Объем первичной циторедуктивной операции, стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли и платиночувствительность являются определяющими факторами

прогноза течения РЯ [2]. Примечательно, что, несмотря на частое выявление РЯ на запущенных стадиях согласно данным Hanks L.C. et al. [3], примерно 75% случаев эпителиального поражения яичников отвечают полностью или частично на терапию препаратами платины, а рецидивы выявляются по истечении 6 месяцев и более после последней химиотерапии и, по сути, являются платиночувствительными.

В связи с этим множество исследований свидетельствуют, что низкодифференцированная серозная аденокарцинома характеризуется частыми мутациями в генах репарации ДНК клетки с помощью гомологичной рекомбинации, особенно часто генетические изменения фиксируются в генах BRCA1/BRCA2 [4]. Для наследственного рака яичников (НРЯ) наиболее характерными являются нарушения именно в этих высокопенетрантных генах. Несмотря на высокую чувствительность к препаратам платины при НРЯ, которые используют в первой линии химиотерапии в качестве «золотого стандарта» лечения эпителиального рака яичников, данные по выживаемости носят весьма противоречивый характер. Некоторые авторы не отмечают увеличения общей выживаемости (OS – overall-survival), в отличие от большинства фундаментальных исследований. Так, например, Candido-dos-Reis F.J. с соавт. было обнаружено, что в то время как среди носителей мутаций в гене *BRCA2* наблюдается высокая общая выживаемость, у пациенток с изменениями в гене *BRCA1* она ограничивается 5 годами [5].

Материал и методы

Для изучения особенностей течения заболевания и анализа показателей выживаемости при НРЯ, проведено ретроспективное исследование в течение 5 лет (с 2016 по 2021 гг.) медицинской документации 123 пациенток с клинической картиной НРЯ, проходивших специальное лечение в условиях гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Для выявления лиц с подозрением на НРЯ проводился сбор семейного и личного анамнеза заболевания путем анкетирования пациенток.

Пациентки в зависимости от выявленных герминальных нарушений ДНК были распределены на следующие группы:

1-я группа (основная) – 55 пациенток с выявленными патогенными вариантами изученных генов – кандидатов РЯ, из них у 40 молекулярно-генетический вариант опухоли был подтвержден с использованием стандартной диагностической панели ПЦР. Это составило 32,5% от общего числа пациентов обеих групп.

2-я группа (сравнения) – пациентки без выявленных герминальных патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК (N=68).

Таргетное секвенирование было проведено 83 пациенткам, у которых не были идентифицированы мутации в генах BRCA 1 и 2 посредством ПЦР-анализа. Это позволило выявить герминальные патогенные варианты в генах у 15 пациентов. Из них у 5 из 123 (4,1%)

варианты были сосредоточены в гене BRCA 1, у 4 из 123 (3,3%) в гене BRCA 2, у 3 из 123 (2,5%) в системе HRD (кроме генов BRCA 1 и 2), у 3/123 (2,5%) патогенные варианты в генах неспаренных оснований, а именно в гене MSH6, обуславливающих развитие синдрома Линча, являющейся второй по частоте причиной НРЯ после BRCA1 и 2 [6].

Результаты и обсуждение

У 106 из 123 (86,2%) пациенток в качестве первой линии была использована схема TP (паклитаксел 175 мг/м²+препарат платины: карбоплатин AUC 5-6/цисплатин 75 мг/м²) с интервалом в 21 день, у 14 из 123 (11,4%) изученных пациенток ХТ проводилась по схеме CAP (комбинация циклофосфана по 400 мг внутримышечно в течение 3 дней+доксорубицина 30-60 мг/м²+платина: карбоплатин AUC 5-6/цисплатин 75 мг/м²) первой линии, у 3/123 (2,4%) – карбоплатин AUC 7 в монорежиме.

У 59 из 123 (48%) пациенток лечение было начато с первичной циторедуктивной операции.

Доказано, что определяющим прогностическим фактором при распространенном раке яичников является не столько объем операции, сколько объем циторедукции [7]. Так, в настоящем исследовании установлено, что полной и оптимальной циторедукции удалось добиться в основной группе в 38,18±6,55% и 34,55±6,41% соответственно, тогда как в группе сравнения – 35,29±5,8%, и 23,53±5,14% (табл. 1). Однако различия не достоверны (p>0,05). При этом 7,35±3,16% пациенток группы сравнения не дожили до циторедуктивной операции, либо она не была проведена по причине прогрессии заболевания на фоне проводимой первой линии химиотерапии, в основной группе таковых пациенток не было (p=0,044).

У 68 из 123 больных НРЯ лечение было начато с НАПХТ (неoadъювантная химиотерапия), из них – 30 пациенток из основной группы, 38 – из группы сравнения. Среднее количество циклов НАПХТ в основной группе составило 4,77±1,14, в группе сравнения – 5±1,16.

В среднем в основной группе проведено 1,55±0,86 линий ХТ, в группе сравнения – 1,6±0,89. Препарат бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии был использован у 43,64±6,69% больных основной группы, 29,41±5,53 – группы сравнения.

Проведен подгрупповой анализ пациенток с рецидивом рака яичников. Когорта составила 75 пациенток. Анализ показал, что у больных основной группы платиночувстви-

тельные рецидивы встречались в 25 из 34 (73,5%) случаев, что на 10,1% выше, чем в группе без мутаций, но различия не достоверны ($p=0,457$). При этом платинорезистентный

рак (продолженный рост) встречался только в группе больных без герминальных мутаций на фоне проводимой терапии и составил 19,5% случаев, $p=0,007$ (табл. 2).

Таблица 1

Объемы первичных и интервальных циторедуктивных операций							
Циторедуктивная операция	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=68)		P	Всего	
	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %		n	$p \pm s_p$ 95% CI, %
Полная циторедуктивная операция	21	38,18 $\pm$ 6,55 25,41-52,27	24	35,29 $\pm$ 5,8 24,08-47,83	0,851	45	36,59 $\pm$ 4,34 28,09-45,75
Оптимальная циторедуктивная операция	19	34,55 $\pm$ 6,41 22,24-48,58	16	23,53 $\pm$ 5,14 14,09-35,38	0,228	35	28,46 $\pm$ 4,07 20,69-37,29
Неоптимальная циторедуктивная операция/пробная	15	27,27 $\pm$ 6,01 16,14-40,96	23	33,82 $\pm$ 5,74 22,79-46,32	0,556	38	30,89 $\pm$ 4,17 22,88-39,86
Циторедукция не проведена	0	-	5	7,35 $\pm$ 3,16 2,43-16,33	0,044	5	4,07 $\pm$ 1,78 1,33-9,23

Таблица 2

Пациентки с рецидивом рака яичников					
Рецидив	Основная группа n=34/55		Группа сравнения n=41/68		P
	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %	
Платинорезистентный	0	-	8	19,51 $\pm$ 6,19 8,82-34,87	0,007
Платинорефрактерный (от 3 до 6 месяцев)	10	26,47 $\pm$ 7,57 12,88-44,36	6	17,07 $\pm$ 5,8 8,15-32,06	0,4
Платиночувствительный (более 6 месяцев)	24	73,53 $\pm$ 7,57 55,64-87,12	27	63,41 $\pm$ 7,52 46,94-77,88	0,457

Однако детальный анализ пациенток с платиночувствительными рецидивами рака яичников не выявил достоверных различий в безрецидивной выживаемости в исследуемых группах, что, скорее, связано с тем, что в группу сравнения вошли пациенты с сомати-

ческими клинически значимыми вариантами в генах гомологичной рекомбинации, течение заболевания которых отличалось высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов с платиночувствительным рецидивом					
Платиночувствительный рецидив, мес.	Основная группа (N=55)		Группа сравнения (N=68)		P
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Через 6-12	11	45,83 $\pm$ 10,17 (25,55-67,18)	13	48,15 $\pm$ 9,62 (28,67-68,05)	1
Через 13-24	7	29,17 $\pm$ 9,28 (12,62-51,09)	10	37,04 $\pm$ 9,29 (19,4-57,63)	0,767
Через 25-48	3	12,5 $\pm$ 6,75 (2,66-32,36)	2	7,41 $\pm$ 5,04 (0,91-24,29)	0,656
Через 49-96	2	8,33 $\pm$ 5,64 (1,03-27)	1	3,7 $\pm$ 3,63 (0,09-18,97)	0,595
>97	1	4,17 $\pm$ 4,08 (0,11-21,12)	1	3,7 $\pm$ 3,63 (0,09-18,97)	1

На момент анализа данных доля живых пациенток с выявленными герминальными патогенными и вероятно патогенными вариантами изученных генов была достоверно большей, чем больных НРЯ без герминальных нарушений (82,1% против 55,2%), OR = 3,73; 95% (CI: 1,616-8,608); $\chi^2=10,073$; $p=0,002$ (рис. 1).

Согласно полученным данным 19 пациенток группы сравнения дожили до второго рецидива заболевания. Медиана выживаемости в данной группе составила 12,42 $\pm$ 2,29 месяца. В исследовании 22 пациентки с патогенными и вероятно патогенными вариантами изученных генов на момент проспективного исследования пережили или переживают второй рецидив заболевания. Медиана выживаемости до второго прогрессирования составила

11,19 $\pm$ 1,66 месяца на момент изучения. На момент проспективного исследования 12 пациенток пережили или переживают третий рецидив заболевания, из них четыре пациентки из группы сравнения, медиана выживаемости которых до прогрессирования составила 18 $\pm$ 7,18 месяца, и 8 пациенток основной группы переживают третий рецидив. Показатель безрецидивной выживаемости составил 8,13 $\pm$ 3,44 месяца.

При сравнении общей выживаемости женщин с идентифицированными герминальными нарушениями (34,57 $\pm$ 3,98) и без них (32,58 $\pm$ 3,06) статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,69$, критерий Стьюдента), что согласуется с данными Candido-Reis F. et al. [5].



Рис. 1. Доля лиц живых и умерших на момент ретроспективного исследования (с 2016 по 2021 гг.)

При анализе безрецидивной выживаемости по методу Каплана–Мейера выявлено,

что у пациенток основной группы достоверно выше показатели безрецидивной выживаемости ($28,7 \pm 5,1$ месяцев) по сравнению с больными группы сравнения, у которых медиана выживаемости составила лишь $16,3 \pm 2,8$ месяца ($\chi^2=8,44$, $p=0,004$). Результаты представлены на рис. 2.

На момент ретроспективного исследования за период с 2016 по 2021 годы рецидив рака яичника был зафиксирован у 85 пациенток из 123.

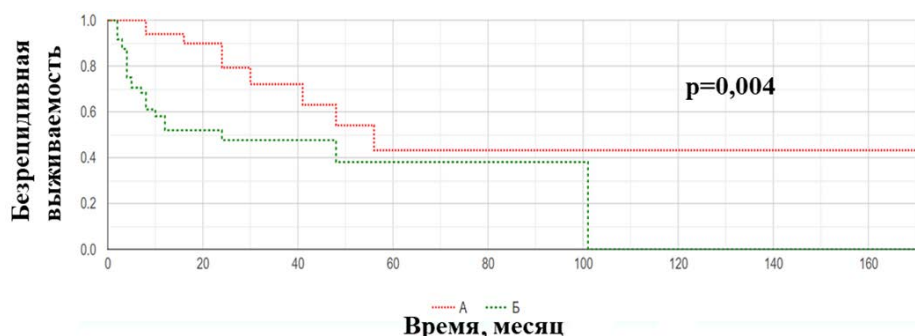


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных РЯ с герминальными нарушениями (А) и без них (Б)

Таблица 4

Общая и безрецидивная выживаемость исследованных пациенток (N=85)

Варианты мутаций	Безрецидивная выживаемость, мес.	Общая выживаемость, мес.
Патогенные и вероятно патогенные варианты в гене BRCA1	$33 \pm 6,5$	$42,1 \pm 6,2$
Патогенные и вероятно патогенные варианты в гене BRCA2	$12,25 \pm 4,01$	$43 \pm 20,1$
Патогенные и вероятно патогенные варианты в других генах гомологичной рекомбинации (кроме BRCA1 и BRCA2)	$11 \pm 7,1$	$24,5 \pm 16,3$
Патогенные и вероятно патогенные варианты в генах со средней пенетрантностью в генах системы гомологичной рекомбинации и неспаренных оснований	$16 \pm 11,3$	$50 \pm 36,8$
Без патогенных и вероятно патогенных вариантов в изученных генах	$15,4 \pm 3,2$	$31,6 \pm 4,06$

Как видно из таблицы, наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости наблюдались у пациенток с герминальными патогенными вариантами в гене BRCA1 ($33 \pm 6,5$). Менее продолжительный безрецидивный период отмечался у женщин без патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК ($15,4 \pm 3,2$). Менее продолжительный безрецидивный период также отмечен у пациенток с герминальными нарушениями в гене BRCA2 ($12,25 \pm 4,01$) и в генах ATM и RAD50 ($11 \pm 7,1$), что, вероятно, связано с

небольшим размером выборок (4 и 2 носительницы герминальных нарушений соответственно).

Высокие показатели общей выживаемости среди пациенток с рецидивом заболевания наблюдались у пациенток с герминальными патогенными вариантами генов гомологичной рекомбинации (BRCA1/2, RAD50, ATM): $41,2 \pm 5,4$. Низкие показатели общей выживаемости были отмечены у пациенток без клинически значимых мутаций: $31,6 \pm 4,06$; $\chi^2=7,84$, $p=0,005$, метод Каплана–Мейера (рис. 3).

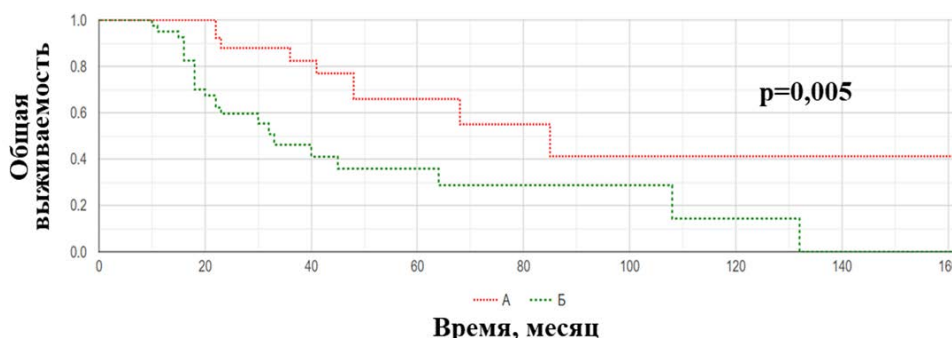


Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных раком яичников с герминальными патогенными и вероятно патогенными вариантами в генах гомологичной рекомбинации (А) и без клинически значимых мутаций (Б)

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о более высокой безрецидивной выживаемости больных раком яичников с мутациями в гене BRCA1.

Заключение

Отсутствие герминальных нарушений ДНК коррелирует с более неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Количество пациенток, которым не была выполнена циторедуктивная операция в группе без герминальных нарушений была выше, чем в основной группе, несмотря на платиночувствительность ($p=0,044$). В группе сравнения достоверно чаще развивалась резистентность к препаратам платины ($p=0,007$).

При сравнении общей выживаемости женщин основной группы ($34,57\pm 3,98$) и группы сравнения ($32,58\pm 3,06$) статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,69$). Безрецидивная выживаемость пациенток основной группы была достоверно выше по сравнению с женщинами группы сравнения ($28,7\pm 5,1$ против $16,3\pm 2,8$ месяцев ($\chi^2=8,44$, $p=0,004$). Наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости наблюдались у пациенток с герминальными нарушениями в гене BRCA1 ($33\pm 6,5$). Показатели безрецидивной выживаемости были ниже у пациенток с герминальными нарушениями в гене BRCA2 ($12,25\pm 4,01$) и в генах ATM и RAD50.

Сведения об авторах статьи:

Фансханова Рания Разяповна – врач-онколог гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ; аспирант кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rancho111@mail.ru.

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и дитя» Уфа. Адрес: г. Уфа, ул. Лесной Проезд, 4. E-mail: d_sakaeva@mail.ru.

Хуснутдинова Эльза Камильевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes / A. Chandra, C. Pius, M. Nabeel [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 16. – P. 7018-7031.
2. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction / P. Koirala, A.S. Moon, L. Chuang/P. Koirala // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 568.
3. The impact of second-sixth line therapy on the survival of recurrent ovarian cancer after primary taxane / platinum therapy / L.C. Hanker, S. Loibl, N. Burchardi [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. - Vol. 23. – P. 2605-2612
4. Most Commonly Mutated Genes in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Are Nonessential for Ovarian Surface Epithelial Stem Cell Transformation / R.J. Yamulla, S. Nalubola, A. Flesken-Nikitin [et al.] // Cell Rep. – 2020. – Vol. 32, № 9. – P. 108086.
5. Germ line mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer / F.J. Candido-dos-Reis, H. Song, E.L. Goode [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 652–6576.
6. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas / A. Niskakoski, S. Kaur, L. Renkonen-Sinisalo [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596–2608.
7. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment / A.H. Brand // Ann. Oncol. – 2017. - Vol. 28, № 8. - P. 825–829.

REFERENCES

1. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes / A. Chandra, C. Pius, M. Nabeel [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 16. – P. 7018-7031.
2. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction / P. Koirala, A.S. Moon, L. Chuang/P. Koirala // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 568.
3. The impact of second-sixth line therapy on the survival of recurrent ovarian cancer after primary taxane / platinum therapy / L.C. Hanker, S. Loibl, N. Burchardi [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. - Vol. 23. – P. 2605-2612
4. Most Commonly Mutated Genes in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Are Nonessential for Ovarian Surface Epithelial Stem Cell Transformation / R.J. Yamulla, S. Nalubola, A. Flesken-Nikitin [et al.] // Cell Rep. – 2020. – Vol. 32, № 9. – P. 108086.
5. Germ line mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer / F.J. Candido-dos-Reis, H. Song, E.L. Goode [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 652–6576.
6. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas / A. Niskakoski, S. Kaur, L. Renkonen-Sinisalo [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596–2608.
7. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment / A.H. Brand // Ann. Oncol. – 2017. - Vol. 28, № 8. - P. 825–829.