

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОТИВ

Христина Богдановна

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКА

14.01.12 – онкология

03.01.04 – биохимия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор И.В. Берлев

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Е.Н. Имянитов

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3	
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		
1.1. Эпидемиология злокачественных опухолей яичника.....	13	
1.2. Молекулярно-генетические аспекты канцерогенеза	17	
1.3. Биологические особенности BRCA-ассоциированного рака яичника.....	28	
1.4. Лекарственное лечение наследственного рака яичника.....	32	
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ		
2.1. Дизайн исследования.....	43	
2.2. Детекция мутаций.....	47	
2.3. Режимы химиотерапии.....	48	
2.4. Оценка клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии....	49	
2.5. Оценка токсичности неoadъювантной химиотерапии.....	51	
2.6. Оценка результатов хирургического лечения.....	53	
2.7. Патоморфологическая оценка степени регресса опухоли.....	55	
2.8. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения.....	58	
2.9. Статистическая обработка данных.....	58	
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		
3.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	60	
3.2. Анализ клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии....	64	
3.3. Анализ результатов хирургического лечения.....	69	
3.4. Анализ степени патоморфологического регресса опухоли.....	72	
3.5. Анализ токсичности неoadъювантной химиотерапии.....	79	
3.6. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения.....	89	
ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		96
ВЫВОДЫ.....		104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак яичника (РЯ) занимает 7-е место в структуре онкологической патологии у женщин и 4-е место среди опухолей репродуктивной системы после рака молочной железы (РМЖ), тела и шейки матки [178, 179]. В мире ежегодно диагностируют более 238 тысяч случаев заболевания и более 150 тысяч больных погибают от злокачественных опухолей яичника [178, 179]. Низкий уровень онкологической настороженности, отсутствие скрининговых программ приводит к тому, что у большинства пациенток диагноз устанавливают при распространенной форме заболевания. В России, как и во всем мире, РЯ диагностируют преимущественно на III и IV стадиях (в 40,4% и 20,5% случаев) [1]. Пятилетняя выживаемость больных не превышает 30-50% [1, 7, 8, 59, 178, 179].

В последние годы научные исследования направлены на индивидуализацию лечения на основании выявления клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания. Одним из наиболее значимых достижений в изучении молекулярно-биологических факторов, предрасполагающих к развитию наследственных опухолей, является идентификация генов BRCA. На долю РЯ, ассоциированного с наличием герминальных и соматических мутаций в генах BRCA, приходится 15-20% всех эпителиальных опухолей яичника. Эти гены являются «классическими» антионкогенами, супрессорная функция которых заключается в поддержании целостности генома и регуляции пролиферации клеток [131, 152, 169]. При их инактивации нарушается механизм репарации двуцепочечных разрывов ДНК, что является ключевым событием в развитии хромосомной нестабильности и трансформации клеток, определяющим высоко злокачественный фенотип опухоли. По данным последних исследований BRCA-ассоциированный РЯ занимает особое место в структуре онкогинекологической патологии и характеризуется более благоприятным прогнозом в сравнении со спорадическим

РЯ, уникальной чувствительностью к ряду химиопрепаратов.

В настоящее время стандарт лекарственного лечения больных РЯ первой линии, вне зависимости от гистологической формы опухоли, статуса генов BRCA, является платиносодержащая химиотерапия в комбинации с таксанами. BRCA-ассоциированные опухоли проявляют высокую чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, в особенности к препарату цисплатин [14, 25, 147, 152]. Однако, результаты исследований относительно эффективности таксанов противоречивы. По данным некоторых работ дефицит функции генов BRCA снижает чувствительность опухоли к препаратам с антимицротрубочковой активностью – таксанам и топотекану [33, 69, 101, 127, 146, 148]. Другие исследования утверждают противоположное: снижение экспрессии генов BRCA повышает чувствительность клеток к паклитакселу [95, 154, 176]. В то же время доклинические и клинические исследования демонстрируют высокую чувствительность BRCA-ассоциированных опухолей к препарату митомицин [66, 111, 114, 136, 170, 173]. Относительно эффективности антрациклинов данные противоречивы: в ряде работ показана высокая эффективность терапии доксорубицином [28, 54], в других исследованиях получены противоположные результаты [134, 136, 156].

Совершенство подходов лекарственного лечения, разработка новых схем терапии на основании молекулярно-биологических особенностей опухоли способствует повышению безрецидивной и общей выживаемости больных.

Степень разработанности темы

Современные данные свидетельствуют о биологической обособленности наследственных опухолей от спорадических форм, их отличии как в характере клинического течения, так и в чувствительности к лекарственной терапии [6]. Дефицит функции генов BRCA в клетках опухоли предоставляет уникальные терапевтические возможности. В связи с нарушением восстановления двойных

разрывов нити, носители мутации демонстрируют высокую чувствительность к препаратам, точкой приложения которых является ДНК опухолевых клеток [53].

Специфическая чувствительность опухолевых клеток с дефицитом функции генов BRCA к разным цитостатикам широко изучена в лабораторных экспериментах. Несмотря на большое число работ, посвященных исследованию клинической эффективности химиопрепаратов, в большинстве случаев в них изучалось применение цитостатиков при рецидивах заболевания.

Таксаны являются одним из компонентов первой линии химиотерапии РЯ, однако, их эффективность в лечении больных BRCA1-ассоциированным РЯ не определена. В ряде работ продемонстрирована сниженная чувствительность BRCA1-дефицитных опухолей к таксанам [33, 126, 156], в некоторых исследованиях получены противоположные результаты [176]. Доклинические исследования демонстрируют резистентность BRCA1-ассоциированных опухолей к препаратам, обладающим противомикротрубочковой активностью [127, 128]. Наиболее убедительно в ряде работ показана повышенная чувствительность к цисплатину и митомицину при дефиците функции этих белков [114, 136, 170].

В настоящее время нет единого мнения относительно наиболее эффективной схемы химиотерапии у больных РЯ при дефиците функции гена BRCA1. Влияние наличия мутации в гене BRCA1 на чувствительность опухоли к разным схемам химиотерапии, в том числе к комбинированной платиносодержащей терапии с митомицином, можно оценить на основании нового исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность и токсичность неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митомицином у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.

Задачи исследования

1. Установить частоту повторяющихся герминальных мутаций в гене BRCA1 у больных распространенным раком яичника.
2. Оценить частоту объективного ответа после неoadъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» в сравнении со стандартными платиносодержащими режимами у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.
3. Сравнить объем циторедуктивных операций у больных после неoadъювантной химиотерапии в исследуемых группах.
4. Изучить степень патоморфологического регресса первичной опухоли и метастазов в большом сальнике после неoadъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» в сравнении со стандартными платиносодержащими режимами.
5. Сравнить токсичность неoadъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» со стандартными платиносодержащими режимами.
6. Проанализировать показатели выживаемости больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от непосредственных результатов лечения (объективного ответа, объема циторедуктивных операций, патоморфологического регресса опухоли).

Новизна исследования

Впервые оценена эффективность и токсичность новой схемы платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митомицином у больных BRCA1-ассоциированным РЯ. Выполнено сравнение эффективности стандартных схем неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии со схемой «цисплатин и митомицин». Определена роль схемы «цисплатин и митомицин» в лечении больных BRCA1-позитивным РЯ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования получены данные о чувствительности BRCA1-позитивного РЯ, которые могут быть использованы в клинической практике при выборе схемы химиотерапии. Внедрена в клиническую практику комбинированная платиносодержащая терапия с митомицином для лечения больных РЯ, носительниц мутации в гене BRCA1. Оптимизация терапии больных BRCA1-ассоциированным РЯ будет способствовать улучшению результатов лечения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на отделениях онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» Минздрава России, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России. Для решения поставленных целей и задач работа разделена на проспективное и ретроспективное исследование (Рисунок 1).

Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-time PCR) 600 больных распространенным РЯ, при отсутствии объективных условий для выполнения оптимальной циторедуктивной операции, были тестированы на наличие повторяющихся герминальных мутаций в гене BRCA1 (BRCA1 c.5266dupC, BRCA1 c.4034delA, BRCA1 c.68_69delAG). В проспективном исследовании диагностика генетического дефекта осуществлялась на ДНК, выделенной из венозной крови. В ретроспективном исследовании у 155 больных – на ДНК, выделенной из блоков операционного материала вне опухоли, у 227 больных – на ДНК, выделенной из венозной крови. В ретроспективном исследовании 45 больным (при отсутствии повторяющихся мутаций) выполнено секвенирование экзонов и примыкающих

участков интронов гена BRCA1. При молекулярно-генетическом тестировании 600 больных РЯ выявлены 82 носительницы мутации в гене BRCA1: 77 носительниц повторяющихся мутаций, 5 носительниц редких типов мутаций. В исследование по изучению эффективности схем химиотерапии включена 71 больная распространенным BRCA1-ассоциированным РЯ (T2b-3cN0-1M0-1) стадии по TNM 7-ое изд., IIВ-IVВ стадии по FIGO от 2014 г.), 11 больных не соответствовали критериям включения.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

* исключены 3 больные (получили несколько линий неoadъювантной химиотерапии)

** исключено 8 больных: 5 пациенток продолжило лечение в других учреждениях РФ, 3 пациентки получили несколько линий неoadъювантной химиотерапии

В проспективном исследовании оценивали эффективность неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии с митомицином («МР»). В период с 05.2015 г. по 08.2017 г. при молекулярно-генетическом тестировании 218 пациенток выявлена мутация у 21. В исследование включено 12 больных, 8 пациенток

исключены из исследования, 1 пациентка отказалась от лечения по схеме «MP», получала химиотерапию по схеме «ТСbP» и оценена в соответствующей группе. Для определения стадии заболевания (TNM, FIGO), соматического статуса больных, выполнено полное клинико-лабораторное обследование, КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ или МРТ малого таза с внутривенным контрастированием, уровень онкомаркера Ca-125, получена морфологическая верификация диагноза. С целью исключения первично-множественных опухолей (ПМО), вторичного поражения яичников в перечень обследования включено ФГДС, ФКС, маммография. Протокол клинического исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Пациенты получали неoadьювантную химиотерапию по схеме «MP» – цисплатин (100 мг/м^2) и митомицин (10 мг/м^2) с интервалом в 21-28 дней. После каждых 2 курсов химиотерапии проводили клиническую оценку эффективности лечения согласно критериям RECIST1.1 и GCIIG.

Ретроспективное исследование заключалось в оценке эффективности стандартных схем неoadьювантной химиотерапии. Все больные были рестадированы в соответствии с классификацией TNM 7-ое изд., FIGO от 2014 г. В лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России получена информация о статусе гена BRCA1 у больных РЯ, которые получили неoadьювантную химиотерапию в период с 01.2000 г. по 09.2017 г. Из 295 тестированных выявлено 46 носительниц мутации, в исследование включены 43 больные (3 пациентки не соответствовали критериям включения). В период с 05.2015 г. по 09.2017 г. в ГБУЗ «ЛООД», СПбГУЗ «ГКОД» выполнен молекулярно-генетический анализ у 87 больных, которые получали неoadьювантную химиотерапию в анамнезе, выявлено 10 носительниц мутации. При выполнении секвенирования всех экзонов и примыкающих участков интронов гена BRCA1, выявлено 5 редких вариантов мутаций. Информация о возрасте пациенток, семейном анамнезе, случаях ПМО, оценку

эффективности лечения, токсичности проводили на основании данных инструментальных и клинико-лабораторных методов обследования, изложенных в историях болезни и амбулаторных картах пациентов. Выбор схемы химиотерапии основывался на “золотом стандарте” того времени, когда пациентка получала лечение. Оценивали следующие схемы: схема «ТР(ТСbP)» – «паклитаксел 175 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² (или карбоплатин (AUC6))» с интервалом в 21-28 дней, схема «СР» – «циклофосфамид 750 мг/м² и цисплатин 75 мг/м²» с интервалом в 21-28 дней, схема «САР» – «циклофосфамид 600 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и цисплатин 75 мг/м²» с интервалом в 21-28 дней. Несколько пациенток получили монотерапию препаратом Цисплатин («Р») 100 мг/м² с интервалом в 21-28 дней.

В сформированных группах оценивали клиническую эффективность лечения по критериям RECIST1.1 и токсичность с применением критериев NCI CTC. Объем циторедуктивных операций оценивали согласно рекомендациям ESMO (2015): под оптимальной циторедуктивной операцией понимали объем хирургического лечения, в результате которого полностью удалена макроскопически видимая опухоль. Степень лечебного патоморфоза после предоперационной химиотерапии определяли по шкале S. Vohm [23]. В ретроспективном исследовании для оценки лечебного патоморфоза в архиве патоморфологической лаборатории были подобраны гистологические блоки операционного материала пациенток. В проспективном исследовании выполняли макроскопические последовательные продольные разрезы фиксированного макропрепарата опухоли яичника с шагом в 3 мм. В большом сальнике исследовали 6-10 макроскопически изменённых или наиболее подозрительных фрагментов. Для микроскопического исследования выполняли ступенчатые серийные срезы. Проанализированы отдаленные результаты лечения. Выявлены факторы, оказывающие влияние на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость больных.

Для обработки полученных данных применяли программу «Microsoft Excel»

и пакет прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Полученные данные оценивали с применением непараметрических методов статистики. Для оценки показателей выживаемости больных применяли метод Каплана-Мейера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации представлены на II Петербургском онкологическом Форуме «Белые Ночи – 2016» (Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016 года), VII Всероссийском конкурсе молодых ученых-онкологов (Санкт-Петербург, 22 марта 2017 года), II Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 11-13 мая 2017 года), III Петербургском международном онкологическом Форуме «Белые Ночи – 2017» (Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 года), конференции с международным участием «Современные подходы в клиничко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 13 октября 2017 г.), 516-ом заседании Петербургского онкологического общества (Санкт-Петербург, 15-16 декабря 2017 года).

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из которых 7 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованный ВАК, 1 – в зарубежном издании.

Внедрение результатов

Работа выполнена в рамках одного из основных направлений научной деятельности научного отдела биологии опухолевого роста и научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные положения диссертации и практические рекомендации

внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» Минздрава России, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинация «цисплатина и митомицина» является эффективной схемой неoadьювантной химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным РЯ по показателям объективного ответа, возможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции, степени морфологического регресса опухоли.

2. Применение стандартных схем платиносодержащей неoadьювантной химиотерапии не сопровождается полным морфологическим ответом первичной опухоли и метастазов в большом сальнике в случае полного клинического регресса опухоли.

Личное участие автора

Автор непосредственно участвовала в процессе обследования, лечения всех больных в проспективной группе. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 180 источников, из них 10 отечественных и 170 зарубежных изданий. Диссертация содержит 25 таблиц, иллюстрирована 41 рисунком.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология злокачественных опухолей яичника

В структуре онкологической патологии у женщин РЯ занимает 7 место [178, 179]. Ежегодно диагностируют более 238 тысяч случаев заболевания и более 150 тысяч больных погибают от злокачественных опухолей яичника согласно отчетам МАИР. Вероятность развития карциномы яичника в течение жизни составляет 1,4% (у каждой семидесятой женщины) [59]. Уровень заболеваемости варьирует в зависимости от географического региона: в Европе и Северной Америке заболеваемость составляет более 12 на 100 тысяч населения, в Азии и Африке – менее 5 на 100 тысяч [1].

В Российской Федерации с 2004 г. по 2014 г. наблюдается четкая тенденция к увеличению частоты возникновения РЯ (прирост показателей заболеваемости составил 8,5%). В 2016 г. диагностировано 13 634 новых случаев заболевания, при этом заболеваемость составила 17,38 случаев на 100 тысяч женского населения [1, 7, 8]. Среди заболевших средний возраст – 59 лет [1].

РЯ характеризуется низкой продолжительностью жизни, что в первую очередь обусловлено выявлением заболевания при распространенной форме. В России, как и во всем мире, у большинства пациенток заболевание диагностируют на III и IV стадии (40,4% и 20,5% случаев) [1]. В 2014 году от РЯ умерло 7625 женщин, что составляет 34% смертей от злокачественных опухолей органов репродуктивной системы и 5,7% среди всех злокачественных новообразований женского населения. Средний возраст умерших – 64 года [1]. В структуре смертности от злокачественных новообразований РЯ находится на 7 месте [1]. Показатель смертности в мире составляет 3,8 на 100 000 [1]. Около 23% женщин умирает в течение первого года после установления диагноза. Пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 30-50% в зависимости от стадии [1, 7, 8, 59, 178, 179].

В течение последних трех десятилетий изменились представления о наследственных факторах, предрасполагающих к развитию опухоли. Среди всех злокачественных новообразований доля наследственно обусловленных форм составляет 1-5%, и может рассматриваться как проявление «наследственных опухолевых синдромов» [6, 107]. Причиной развития «наследственных опухолевых синдромов» являются мутации в генах, передающиеся в поколении: высокопенетрантные – BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1; среднепенетрантные – ATM, CHEK2, PALB, NBS1, BLM, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, RAD50, RAD51C, XRCC2, RAD51C, ABRAXAS; низкопенетрантные – MAP3K1, FGFR2, LSP1, TNRC19 H19 [143].

Значимым достижением молекулярно-генетических технологий является идентификация генов BRCA (Breast Cancer Associated gene), мутации которых являются наиболее известными и изученными факторами, предрасполагающими к развитию РМЖ и РЯ.

В 1866 г. Pierre Paul Broca первым предположил существование наследственного РЯ, основываясь на данных семейной истории его жены [27]. Только через 130 лет его гипотеза получила молекулярное подтверждение. Mary Claire-King и его коллеги выявили зависимость между молодым возрастом манифестации РМЖ в семейном анамнезе и патологией в локусе 17q21 [62]. В 1994 г. картирован ген BRCA1 в области хромосомы 17q21 [110], а через 2 года был идентифицирован ген BRCA2 в области хромосомы 13q12 [165]. В Таблице 1 представлен риск развития РЯ и РМЖ при различном статусе генов BRCA.

В своем исследовании Antoniou A. и соавт. в 2003 году проанализировали семейную историю 500 больных BRCA-ассоциированным раком (Рисунок 2, Рисунок 3). Авторы выявили разный возраст манифестации карциномы яичника: при наличии мутации в гене BRCA1 риск развития заболевания значительно повышался после 40 лет, в гене BRCA2 – после 50 лет.

Таблица 1 – Риск развития рака яичника и рака молочной железы в зависимости от статуса генов BRCA [12, 47, 117]

	Риск развития заболевания при отсутствии мутации в генах BRCA	Кумулятивный риск развития заболевания к 70 годам при наличии мутации в гене BRCA1	Кумулятивный риск развития заболевания к 70 годам при наличии мутации в гене BRCA2
PMЖ	12%	60-70%	50%
РЯ	1,4%	40-50%	20-25%

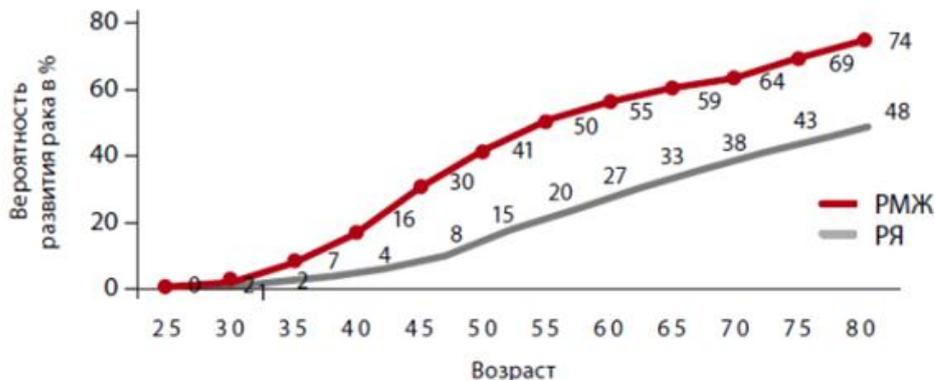


Рисунок 2 – Вероятность развития рака молочной железы и рака яичника у носительниц мутации в гене BRCA1 [12]

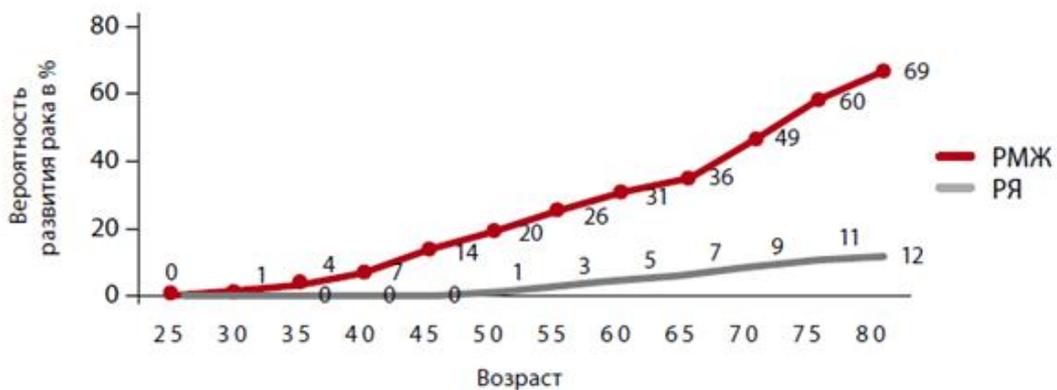


Рисунок 3 – Вероятность развития рака молочной железы и рака яичника у носительниц мутации в гене BRCA2 [12]

Мутации в гене BRCA1 ассоциированы с развитием не только РМЖ и РЯ, но также злокачественных опухолей шейки матки, эндометрия, маточной трубы, яичек, поджелудочной железы, предстательной железы [82, 158]. При наличии дефекта в гене BRCA2 повышен риск развития рака желудка, печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, молочной железы у мужчин, мочевого пузыря, мочевыводящих путей, предстательной железы, меланомы, опухолей головы и шеи [12, 58, 117]. Биаллельные инактивирующие мутации BRCA2 (другое название гена – FANCD1) ассоциированы с развитием анемии Фанкони (подтип FA-D1) [15, 137].

Согласно данным «Breast Cancer Information Core website» обнаружено 3500 вариантов мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [32]. Частота генетического дефекта варьирует в зависимости от этнической принадлежности: среди народов северного Кавказа частота составляет 1:800, среди евреев Ашкенази – 1:50 [151]. Афроамериканские и латиноамериканские женщины чаще являются носительницами мутации в генах BRCA, чем женщины европейского происхождения (15,6% против 12,1%) [63]. Наследственные мутации характеризуются генетической разнородностью нарушений, но при этом специфичны для разных этнических групп. Выявлены популяционные особенности распространения определенных типов мутаций. Отличительной чертой дефекта в генах BRCA в некоторых странах является наличие эффекта основателя, причиной которого является закрытость этноса и относительная редкость смешанных браков, что обуславливает циркуляцию определенных вариантов мутаций в поколении [5, 35, 149]. Данный феномен встречается в славянской, еврейской и исландской этнических группах. В Западной Европе частота встречаемости различных типов мутаций примерно одинакова, нарушения выявляются в любой части гена. В Израиле около 2,5% евреев ашкенази являются носителями 3-х основных мутаций: BRCA1 185delAG (1%), BRCA1 5382insC (0,1%), BRCA2 6174delT (1,4%) [96]. В Исландии самой распространенной мутацией является BRCA2 999del5, ее носителями являются

0,4% населения [79]. Мутации BRCA1 5382insC, BRCA2 999del5 и BRCA1 del17 распространены в Словакии, Финляндии, Исландии, Германии [45]. В славянском этносе мутация 5382insC в гене BRCA1 встречается у 0,1% жителей и в 70% случаев семейного РЯ и РМЖ [2, 5, 64].

BRCA-ассоциированный РЯ широко распространен среди евреев ашкенази и составляет 47% от всех злокачественных эпителиальных опухолей яичника. В других популяциях частота варьирует от 3% до 40% [31]. В России доля BRCA-ассоциированного РЯ составляет 20,3%, из них частота выявления дефекта в гене BRCA1 – 17,6%, BRCA2 – 2,7% [9]. В Европе и Северной Америке частота генетических нарушений в генах BRCA у больных РЯ составляет 8-16%.

1.2. Молекулярно-генетические аспекты канцерогенеза

РЯ является генетически гетерогенным заболеванием (Рисунок 4). Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичника 10-15% ассоциированы с наличием герминальной мутации в генах BRCA [71, 98]. Генетический дефект наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

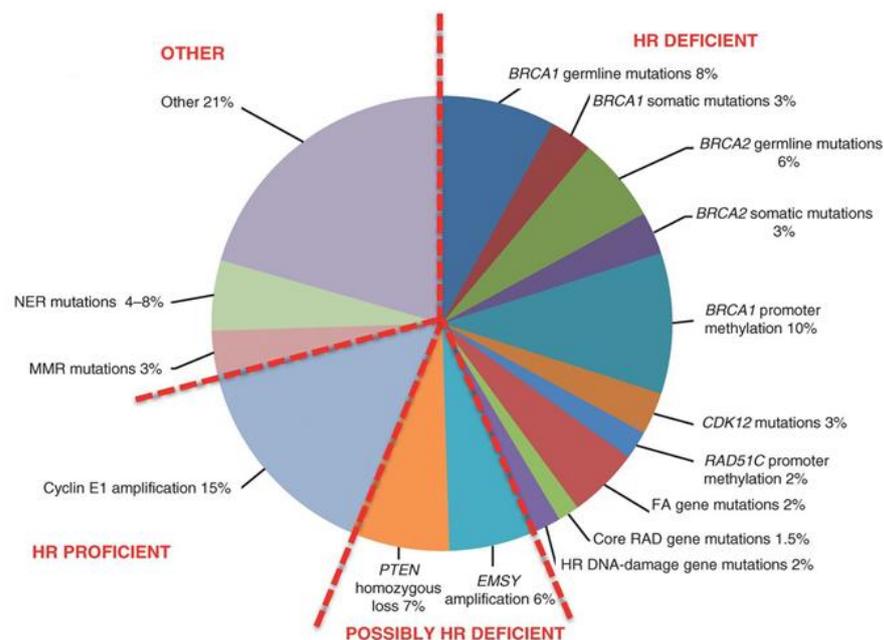


Рисунок 4 – Молекулярный профиль серозного рака яичника [86, 180]

По данным ряда исследований, нарушение процесса гомологичной рекомбинации ДНК является причиной развития 50-80% случаев РЯ [86, 180]. Кроме герминальных мутаций в генах BRCA, случаи семейных злокачественных опухолей яичника могут быть связаны с наличием дефекта в кластере генов анемии Фанкони (FA: кластер FANCD2, FANCA и FANCC); системе репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR: кластер MLH1, MSH2, PMS1, PMS2 и MSH6); системе мессенджеров сигнала при повреждении ДНК (ATM, ATR и Chk1/2); супрессоров опухолевого роста (p53, SKT11 и PTEN) [5].

В спорадических опухолях механизм канцерогенеза связан с соматической мутацией генов BRCA или с их инактивацией за счет эпигеномных механизмов (метилирование промоторного гена, не несущего герминальную мутацию) [68]. Соматические мутации при РЯ описаны давно, однако, их значение длительное время не дооценивалось. Преимущественно они представлены делециями и инсерциями. Согласно данным «The Cancer Genome Atlas» частота соматических мутаций в генах BRCA составляет 6%. В работе Alsop К. и соавт (2012) представил аналогичные данные. Также Alsop К. продемонстрировал на небольшом числе больных, которые сохраняли чувствительность к платиносодержащей химиотерапии даже в 3-й линии, что частота соматических мутаций составила 25% [14].

Термин "BRCAness" описывает категорию пациентов со спорадическим эпителиальным РЯ, которые проявляют сходные фенотипические характеристики с теми, у кого выявлена герминальная мутация в генах BRCA. Спорадический РЯ, ассоциированный с нарушением гомологичной рекомбинации ДНК, но при наличии нормальной структуры генов BRCA является клинически значимым, поскольку биологически заболевание проявляется как BRCA-ассоциированный РЯ. Эта подгруппа больных эпителиальным РЯ демонстрирует аналогичный терапевтический ответ и прогноз, как и BRCA-позитивный РЯ, более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости больных, улучшенную чувствительность к препаратам платины [153]. Однако, по данным некоторых

исследований эпигенетический механизм инактивации гена не является аналогом мутации: не было выявлено достоверного повышения ответа на терапию платиносодержащими препаратами, общей выживаемости пациенток [147].

Ген BRCA1 включает 24 экзона, кодирующих протеин размером в 1863 аминокислоты (Рисунок 5). Информация для считывания в гене распределена неравномерно: более 60% пептидной цепи закодирована в 11 экзоне. В структуре гена BRCA1 выделяют два функциональных домена: “пальцевой домен” с E3-лигазной активностью (ring finger domain – RING), расположенный на N-конце гена BRCA1, и два C-терминальных домена (BRCT), обладающих фосфопротеин-связывающей активностью.

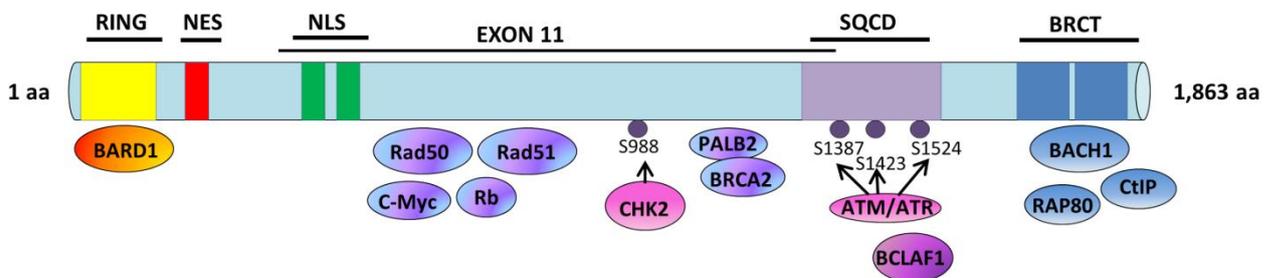


Рисунок 5 – Структура гена BRCA1 [119]: домен RING обеспечивает взаимодействие с BARD1, 11 экзон связывает белки RAD50 и RAD51, BRCT домены опосредуют связывание RAP80, Bach-1 и CtIP, сайты фосфорилирования обеспечивают сигнализацию при повреждении ДНК

Взаимодействие белков BRCA1 и BARD1 при помощи их RING-доменов приводит к образованию комплекса, обладающего E3-убиквитин-лигазной активностью [19]. BRCA1 и BARD1 образуют гетеродимерный комплекс, который контролирует различные процессы в клетке, включая нормальную регуляцию клеточного цикла, транскрипцию, и поддержание инактивации X хромосомы. Мутации в RING-домене BRCA1 (например, C61G и C64G) нарушают убиквитин-лигазную активность этого комплекса и приводят к повышению чувствительности клеток к ионизирующей радиации. По данным

ряда исследований, мутация С61G ассоциирована с плохим клиническим ответом и быстрым развитием резистентности к проводимой химиотерапии [19]. На С-конце BRCA1 расположены два домена BRCT, каждый состоит из 100 аминокислот. В процессе репарации ДНК BRCA1 связывается с несколькими фосфорилированными белками (такими как BACH1 и CTIP) с помощью BRCT-доменов [57]. Мутации в доменах RING, BRCT, NLS (nuclear localization signal) и SQCD (серин/треонин кластерный домен) были идентифицированы в случаях семейного РМЖ и РЯ [38]. На N-конце гена BRCA1 имеется сигнал ядерного экспорта (NES), обеспечивающий внутриклеточный транспорт белка. 11-13 экзоны BRCA1 кодируют последовательности, участвующие во взаимодействии с белками репарации RAD50 и RAD51, фактором транскрипции с-Мус и регулятором клеточного цикла – ретинобластомой (Rb) [38].

RAD51 являются ключевым медиатором, ответственными за восстановление двуцепочечных разрывов ДНК. Белок RAD51 участвует в поиске гомологии и цепи взаимодействия двух сестринских хроматид при гомологичной рекомбинации в процессе репарации ДНК, а его обязанности в конечном счете, дополняется белком, кодируемым генами BRCA2 [99]. BRCA2 регулирует внутриклеточный транспорт и функцию RAD51, а также ферментативную активность белка RAD51.

Ген BRCA2 включает 23 экзона и 26 интрона. Структура гена BRCA2 включает несколько функциональных доменов (Рисунок 6): ДНК-связывающий домен (DBD), взаимодействующий с нитями ДНК за счет белка RAD51 в процессе в гомологичной рекомбинации; 8 доменов BRC, опосредующих взаимодействие с RAD51; N-терминальный конец, который взаимодействует с PALB2 и участвует в активации транскрипции; С-терминальный домен, взаимодействующий с Rad51 [32, 57, 70, 119].

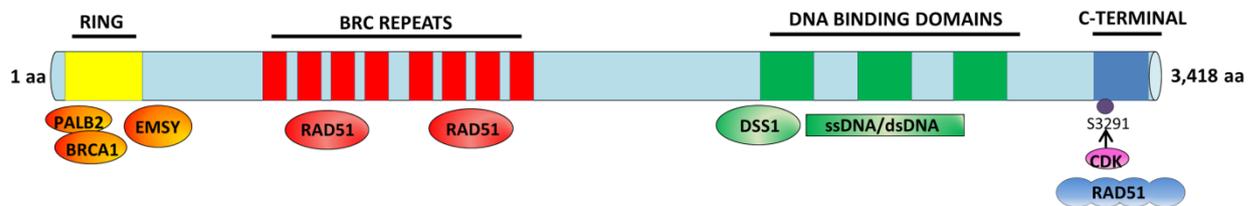


Рисунок 6 – Структура гена BRCA2 [119]. Функциональные области гена: PALB2 связывается с доменом RING, RAD51 взаимодействует с BRC доменами и с С-терминальным концом опосредованно через фосфорилирование Serine3291. Связывающие домены ДНК и DSS1 привлекают RAD51 к местам одноцепочечных повреждений ДНК

Основная функция BRCA2 заключается в RAD51-опосредованной гомологичной рекомбинации ДНК. Недостаточность функции BRCA2 сопровождается повышенной чувствительностью клеток к ДНК-повреждающим агентам, нарушением образования комплекса с RAD51 и ослаблением гомологичной рекомбинации.

В дополнение к своей роли в гомологичной рекомбинации ДНК BRCA2 также поддерживает геномную целостность, предотвращая Mre11-опосредованную деградацию репликативной вилки. В исследовании Schlacher и соавт. (2011) на многочисленных клеточных линиях млекопитающих продемонстрировал, что дефицит функции BRCA2 приводит к укорочению новой комплементарной нити ДНК в процессе репликации в ответ на воздействие гидроксимочевины. Клетки с мутациями в С-терминальном RAD51-связывающем регионе BRCA2 были дефектны в защите новых комплементарных нитей ДНК от Mre11-инициированной деградации вилки репарации. Нарушение вилки репликации из-за дефицита функции BRCA2 оказывает незначительное влияние на выживаемость клеток, но значительно увеличивает частоту хромосомных aberrаций, что указывает на еще один механизм, посредством которого BRCA2 поддерживает геномную стабильность. Этот вывод также имеет клиническое значение: лекарственные препараты, оказывающие влияние на процесс

репликации, например гидроксимочевина, могут фактически увеличить мутагенный потенциал BRCA2 дефицитных клеток и, таким образом, противопоказаны у этих пациентов [85, 138, 168].

BRCA2 также может функционировать независимо от белка RAD51 и обеспечивать стабильность генома, играя роль точки рестрикции в G2/M фазах клеточного цикла при повреждении ДНК [108].

Таким образом, основная функция гена BRCA1 заключается в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, транскрипции, регуляции гомологичной рекомбинации, контроле точек рестрикции в G1/S, S-фазе и G2/M фазе клеточного цикла. Белок BRCA1, взаимодействуя с другими супрессорами опухолей — сенсорами повреждения ДНК, образует BRCA1-ассоциированный комплекс, который контролирует стабильность генома. Регуляция транскрипции осуществляется при взаимодействии домена BRCT с гистондеацетилазами — белками, которые увеличивают плотность упаковки ДНК путем удаления ацетильных групп с гистонов, что приводит к снижению скорости транскрипции генов. BRCA2 играет более непосредственную роль в репарации ДНК, подводя RAD51 к сайтам двуцепочечных разрывов ДНК.

Белок PALB2 является важным посредником функции BRCA2 в механизме гомологичной рекомбинации ДНК. PALB2 синхронизирует взаимодействие между белками BRCA1 и BRCA2 в процессе репарации ДНК, образуя мостик-связку [108]. Биаллельные мутации в BRCA2/FANCD1 и PALB2/FANCD1 приводят к развитию анемии Фанкони (группы D1 и FA-N) [75, 137].

Специфический регулятор транскрипции TP53 (17p13.1) участвует в репарации ДНК и апоптозе, его активность также регулируется BRCA1. В физиологических условиях p53 активируется при повреждении ДНК, взаимодействует с p21WAF-1, что приводит к остановке клеточного цикла (Рисунок 7) [32]. Повреждения TP53 — одно из наиболее частых событий, ассоциированных с опухолевой трансформацией [103]. Наследственные мутации в этом гене клинически манифестируются как синдром Ли-Фраумени.

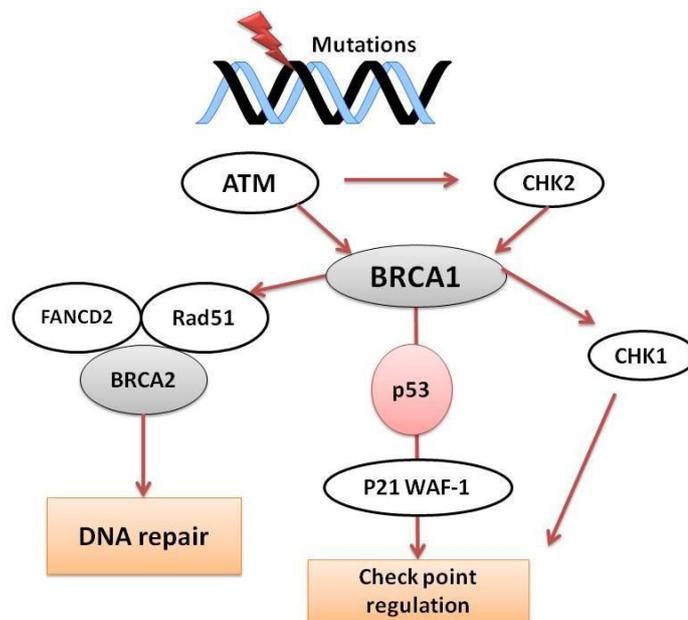


Рисунок 7 – Схематическое представление взаимодействия BRCA1, BRCA2, p53 при повреждении ДНК [32]. BRCA1 взаимодействует с несколькими циклинами и CDKs, вызывает активацию ингибитора CDK, p21WAF-1 и p53. Основная функция BRCA1 зависит от статуса фосфорилирования: если ген гиперфосфорилируется после повреждения или воздействия ДНК-повреждающих агентов, он становится нефункциональным

Одним из важных участников в поддержании стабильности генома в клетке является ген CHEK2. Ген CHEK2 локализуется на 22-й хромосоме, обладает киназной активностью, фосфорилирует множество белков, в частности p53 и BRCA. Основная роль CHEK2 заключается в остановке клеточного цикла в фазе G1 при повреждении генома. Наличие генетического дефекта в гене CHEK2 повышает риск развития РМЖ в 2-10 раз, а также способствует возникновению злокачественных опухолей яичника, предстательной железы, толстой кишки, желудка. Частота встречаемости генетического дефекта в CHEK2 среди населения Европы составляет 0,2-1,4%. Ген ATM кодирует белок, функция которого заключается в ответе на повреждение и восстановление ДНК, в том числе в сигнальных путях, включающих p53, BRCA1 и CHEK2 [57].

Наличие дефекта в генах BRCA приводит к нарушению механизма

репарации ДНК и, как следствие, нестабильности генома [117]. Повреждение ДНК часто вызывается побочными продуктами нормального обмена веществ – активных форм кислорода, но также может произойти после воздействия экзогенных источников, например, ионизирующего излучения, ультрафиолетового излучения или химиотерапии. Для того, чтобы реагировать на различные типы повреждений ДНК, клетки имеют несколько путей репарации повреждения ДНК (Рисунок 8).

Гены BRCA играют ключевую роль в регуляции пролиферации клеток, стабильности хромосом и репарации молекулы ДНК в процессе гомологичной рекомбинации, являясь по сути супрессорами опухолевого роста [131, 154, 169]. Ранее инициация канцерогенеза у носителей мутации в генах BRCA придерживалась "двуударной" гипотезы Knudson, согласно которой оба аллеля гена должны быть мутированными для развития заболевания. "Первым ударом" является унаследованная копия мутантного гена BRCA, а "второй удар" происходит от приобретения соматической мутации [119]. Последние исследования свидетельствуют, что этот механизм не является универсальным. Современные исследования убедительно демонстрируют пограничное уменьшение эффективности репарации ДНК при 2-кратном снижении "дозы" этого гена.

Наследственно обусловленное снижение активности одного аллеля гена на протяжении жизни компенсируется другими компонентами механизма репарации ДНК. Снижение активности второго аллеля гена или других генов, принимающих участие в репаративном процессе приводят к инициации канцерогенеза [172]. Однако, часть BRCA-ассоциированных карцином молочной железы *de facto* демонстрируют сохранность оставшегося аллеля гена [87].

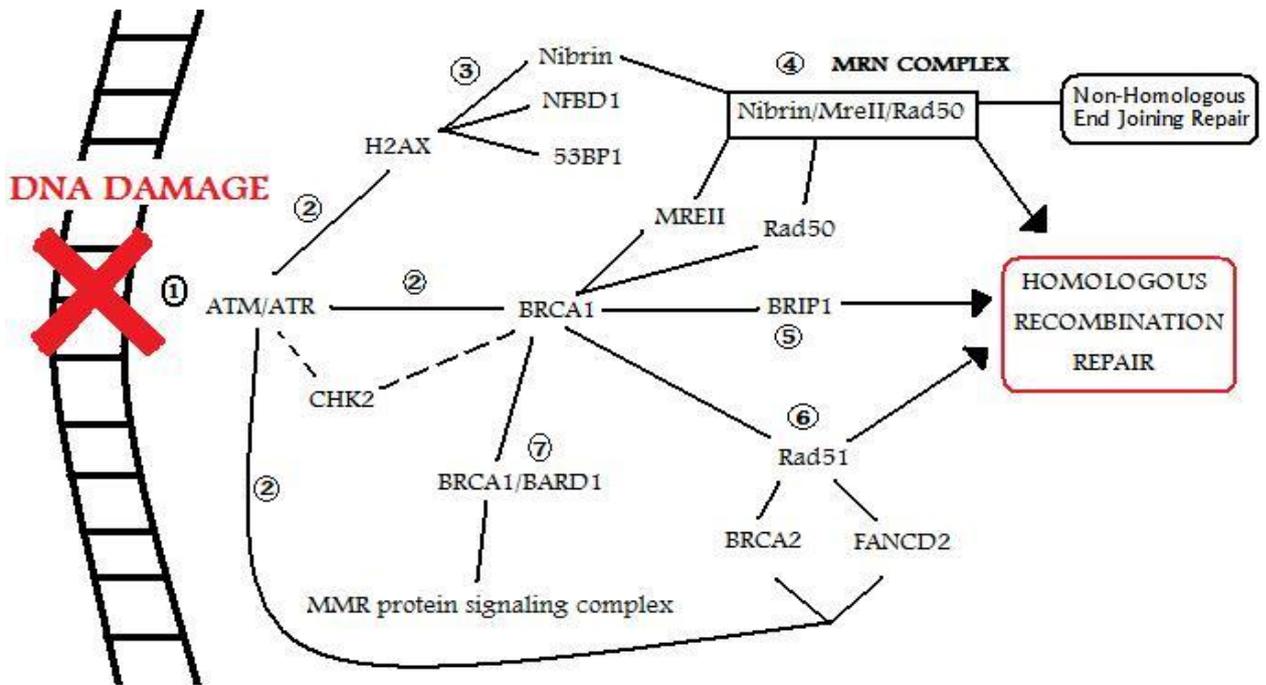


Рисунок 8 – Клеточный ответ при повреждении ДНК [145] 1) Повреждение ДНК вызывает активацию протеинкиназ: ATM и ATR. 2) После активации они фосфорилируют и активируют внутриклеточные элементы: белки BRCA1, «чекпоинт-киназу 2» (CHK2) (которую также активирует BRCA1), BRCA2, белок FANCD2, H2AX гистоны (которые участвуют в формировании ядерных фокусов - ключевых в механизме репарации ДНК) и др. 3) H2AX гистоны взаимодействуют с белками (белок “tumor binding protein 53BP1”, с BRCT доменом белка NFB1, CHK2, белком Nibrin (Nijmegen breakage syndrome 1 protein) и формируют вилку репликации в местах повреждения ДНК. 4) Nibrin является частью комплекса MRN, который также включает Rad50 и MreII. Комплекс MRN играет важную роль в начальном этапе восстановления двойных разрывов ДНК. Он направляет клеточный процесс, чтобы продолжить репарацию с помощью гомологичной рекомбинации или негомологичного присоединения концов (NHEJ). BRCA1 регулирует комплекс MRN путем ингибирования MreII. Это действие ингибирует путь NHEJ и активирует Rad51, что способствует гомологичной рекомбинации 5) активированный белок BRCA1, взаимодействует с С-концом геликазы 1 (BRIP1), функция которой заключается в “разматывании” нити ДНК вблизи мест повреждения, обеспечивая доступ к поврежденным участкам. 6) Активация Rad51

приводит к образованию комплекса с BRCA2 и FANCD2. Этот комплекс является ключевым в гомологичной рекомбинации, так как он участвует в поиске гомологии и нити спаривания. 7) При формировании комплекса BRCA1 с RING доменом белка BARD1 происходит “усиление” гомологичной рекомбинации ДНК (HRR)

Пусковым моментом опухолевой трансформации у носителей мутации является инактивация аллеля гена дикого типа в соматической клетке, в результате чего последняя полностью теряет функциональный белок BRCA1 или BRCA2. Нарушается взаимодействие с целым рядом протеинов, участвующих в едином комплексе или зависящих от экспрессии полноценных белков BRCA: BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D [57]. Развивающаяся опухоль характеризуется высокой частотой потери гетерозиготности BRCA-содержащего локуса второй хромосомы и мутациями/потерями гена p53 [78].

Кроме участия в процессе гомологичной рекомбинации, белки BRCA взаимодействуют с рецепторами эстрогенов и андрогенов, контролируют их активность [87]. Эстроген-связанные рецепторы димеризуются и взаимодействуют с хроматином в определенных участках ДНК. Эстрогеновые рецепторы- α (ER α) активируют пролиферацию, эстрогеновые рецепторы- β контролируют апоптоз.

Одной из функций белка BRCA1 является взаимодействие с комплексом эстроген-связанный рецептор и, как следствие, регуляция его транскрипционной активности, умеренной экспрессии стимулирующих клеточную пролиферацию эстроген-зависимых генов. При наличии дефекта в гене BRCA1 механизм канцерогенеза в гормон-зависимых тканях может быть связан со снижением контроля (супрессорной функции белка BRCA1) над активацией эстрогеновых рецепторов. В связи с активацией пролиферацией, эстрогены являются провокаторами случайных генетических перестроек и ошибок.

В исследовании Zheng L. и соавт. (2001) продемонстрировали спонтанную

активацию рецептора ER α в клетках при наличии дефекта в гене BRCA1 [174]. В своей работе Jones L.P. (2005) продемонстрировал активацию ER α в отсутствие эстрадиола при ингибировании экспрессии гена BRCA1 в клеточной линии MCF-7 РМЖ [81]. При низкой экспрессии гена BRCA1 повышается активация ER α под влиянием эстрадиола, более того, эстрогеновый рецептор активируется при существенно более низких концентрациях гормона. При нормальном уровне эстрогенов в крови или в случае их резкого снижения (в периоде постменопаузы), при наличии мутации в гене BRCA1, возможна активация эстрогеновых рецепторов, что индуцирует транскрипцию и активирует пролиферацию, вызывающую неконтролируемое клеточное деление. Более того, женщины, подверженные повышенному уровню экзогенного или эндогенного эстрогена, имеют повышенный риск развития РЯ и РМЖ. Экспрессия BRCA1 и BRCA2 повышена во время беременности, в пубертатном периоде, когда повышен уровень эстрогенов [164]. Длительный период эстрогенной стимуляции повышает риск развития РМЖ и РЯ. Однако, в активации механизмов реагирования на повреждения ДНК задействованы рецепторы андрогенов [42].

Помимо репарации ДНК, BRCA1 играет ключевую роль в дифференцировке ткани молочной железы и в экспрессии рецепторов эстрогенов [97]. Этим объясняется тот факт, что большинство BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы не экспрессируют рецепторы эстрогенов [73]. В то же время иммунофенотипическое разнообразие BRCA2-ассоциированных опухолей не отличается от спорадических форм [18].

Большинство BRCA1-ассоциированных опухолей характеризуются трижды-негативным фенотипом: не экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR) и HER2/neu. Гипотеза об участии гена BRCA1 в процессе созревания и дифференцировки стволовых клеток молочной железы была предложена в 2004 г.: РМЖ развивается из стволовых клеток, которые по каким-то причинам не могут завершить процесс дифференцировки, но при этом сохраняют способность к самовоспроизведению и активной пролиферации [48].

Позже она была подтверждена в других исследованиях [39, 97].

Также сообщалась о роли BRCA2 в регуляции транскрипции и ремоделировании хроматина. Позже было продемонстрировано, что BRCA2 активирует рецептор андрогенов (AR), связывается с GRIP1 и P/CAF1, оба из которых обладают активностью ацетилтрансферазы гистонов, что подтверждает роль BRCA2 в модуляции хроматина. Сигнализации AR обладает антипролиферативным действием и была выдвинута гипотеза о том, что снижение AR-опосредованной транскрипции в случае потери BRCA2 может способствовать развитию BRCA2-ассоциированного рака [140].

1.3 Биологические особенности BRCA-ассоциированного рака яичника

Наследственные опухоли в сравнении со спорадическими формами характеризуются определенной биологической обособленностью, отличиями в характере клинического течения и чувствительности к химиотерапии [6].

Большинство наследственных опухолевых синдромов характеризуются строгой органоспецифичностью: наличие мутации повышает риск развития опухоли только в определенных органах. Остаются неизвестными причины органоспецифичности, особенно с учетом того факта, что в основе заболевания лежат дефекты в генах «общего профиля», например, в системе репарации ДНК [6]. В последнее время появляются работы, свидетельствующие о том, что развитие заболевания в определенном органе может зависеть от локализации повреждения в гене BRCA [69, 129]. Генетический дефект в центральной части 11 экзона гена BRCA1 повышает риск развития РЯ в большей степени, чем РМЖ. Аналогичные наблюдения касаются и гена BRCA2.

Наследственные опухолевые синдромы зачастую развиваются после периода репродуктивной активности, что обеспечивает наследование гена в поколении [6]. Пациентки, унаследовавшие дефектный ген по отцовской линии, могут не иметь семейного онкологического анамнеза. В то же время, мутации в

генах BRCA наследуются с неполной пенетрантностью. По этой причине наличие мутации не гарантирует абсолютную вероятность развития заболевания.

В отличие от спорадических форм, наследственные опухоли ассоциированы с мутацией в определенном гене, именно с этим связана меньшая гетерогенность фенотипов и наличие морфологических и иммуногистохимических особенностей.

Наследственный BRCA-ассоциированный РЯ и РМЖ имеют характерные клинические признаки [49, 113, 116]: семейный онкологический анамнез, молодой возраст больных (моложе 50 лет), наличие первично-множественных опухолей, билатеральный и/или мультицентричный характер поражения [18, 47, 61, 105, 122, 155]. У носительниц мутации развивается рак маточной трубы, первичный перитонеальный рак. В семейном анамнезе наблюдаются случаи злокачественных опухолей поджелудочной железы, предстательной железы с оценкой по шкале Глисона более 7 [116].

Тесты *in vitro* демонстрируют, что клетки с дефицитом функции генов BRCA ассоциированы с высоким индексом пролиферации, хромосомной нестабильности, что связано с нарушением репарации ДНК [52, 74, 151]. По этой причине большинство опухолей представлены низкодифференцированным гистологическим типом с агрессивным течением, высокой частотой выявления заболевания при распространенной форме, и в то же время высокой чувствительностью к ряду цитостатиков.

Помимо участия в процессах репарации ДНК, ген BRCA1 играет важную роль в дифференцировке ткани молочной железы и в экспрессии рецептора эстрогена. Этим объясняется тот факт, что большинство BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы представлены “трижды негативным” типом, не экспрессируют эстрогеновые рецепторы α (ER α), рецепторы прогестерона (PR), эпидермального фактора роста 2 (HER2) [73, 160]. В то же время иммунофенотипические характеристики BRCA2-ассоциированных опухолей не отличаются от спорадических форм [18]. Инвазивный протоковый рак является самым распространенным гистологическим типом опухоли у

носительниц мутации в генах BRCA [34]. Кроме того, носительницы мутации в гене BRCA1 имеют большую частоту встречаемости медуллярной карциномы (13%) в сравнении с носительницами мутации в гене BRCA2 (3%) и в случае спорадического РМЖ (2%) [142].

Интересно сообщение Hoogerbrugge N. и соавт. (2003) который продемонстрировал высокую частоту выявления атипической лобулярной гиперплазии, карциномы *in situ*, дуктальной карциномы у здоровых носительниц мутации при морфологическом исследовании препаратов после профилактических мастэктомий (у 57% женщин, включенных в исследование) [72]. В своем исследовании Zakhour M. и соавт. (2016) показали, что при профилактических сальпингоофрэктомиях у здоровых носительниц мутации в 5,4% случаев был диагностирован occultный рак, из которых в 86% случаев с локализацией в маточных трубах [91, 171]. В исследовании Билык Е.А. и соавт. (2012) выявили множественные фолликулярные, серозные, инклюзионные кисты с гиперплазией эпителия, поверхностным папиллозом, фиброматозом яичников, склерозом ворсинок и паратубарных кист маточных труб при морфологическом исследовании препаратов после профилактических операций [3].

Морфологически BRCA-ассоциированный РЯ в большинстве случаев представлен high grade серозной карциномой, но также встречаются светлоклеточные и эндометриоидные формы, однако, их частота значительно ниже [105]. По данным исследования Boyd J. и соавт. у пациенток с мутацией в генах BRCA не обнаружено высокодифференцированных и муцинозных опухолей [26].

Сравнительный анализ продолжительности жизни больных BRCA-ассоциированным и спорадическим РЯ демонстрирует противоречивые результаты.

Проведенные исследования в Великобритании, Швеции, Канаде, Нидерландах, США, Польше не выявили статистически значимых различий в показателях продолжительности жизни больных BRCA-ассоциированным и

спорадическим РЯ [29, 80, 124, 150, 177].

В других исследованиях доказана более высокая медиана безрецидивной и общей выживаемости больных РЯ при наличии мутации в генах BRCA [21, 25, 65, 132, 155, 161, 175]. Показатели 5-летней продолжительности жизни больных BRCA1- и BRCA2-мутированными РЯ составляют 44% и 52%-61%, в то время как у спорадической формы заболевания показатель составляет 25%-42% [25, 30, 36, 167].

В то же время в своей работе McLaughlin J.R. и соавт. (2013) продемонстрировал более высокие показатели 5-летней выживаемости у носителей мутации в сравнении со спорадической формой заболевания, но отсутствие преимущества в показателях 10-летней выживаемости [106].

Ранее считалось, что группа BRCA1/2-мутированного рака имеет однородный клинический фенотип, однако, последние исследования опровергают эти сведения. Данные продолжительности жизни демонстрируют, что больные РЯ, носительницы герминальной мутации в гене BRCA2, имеют лучший прогноз, чем носительницы герминальной мутации в гене BRCA1 [25, 30, 77, 88, 161, 162, 167].

Одним из первых исследований, продемонстрировавших отличие в показателях общей выживаемости у носителей мутации в сравнении со спорадическим РЯ, было исследование Pal T. и соавт. (2007): анализ 4-х летней выживаемости выявил более высокие показатели у больных BRCA2-ассоциированным РЯ – 83%, в сравнении с больными BRCA1-ассоциированным РЯ – 37% и при спорадической форме заболевания – 12 % [121]. В то же время, интересны результаты работы Kotsopoulos J. и соавт. (2016), где выполнено сравнение показателей продолжительности жизни больных не только в зависимости от статуса гена BRCA, но и от гистологического типа опухоли: установлено, что больные эндометриоидной аденокарциномой яичника имеют лучший прогноз при отсутствии дефекта в гене BRCA1 [88]. В исследовании Dimitrova D. (2016) не получено статистически достоверных различий в

безрецидивной выживаемости у носителей мутации в экзоне 11 гена BRCA 1 в сравнении с диким типом [46].

1.4. Лекарственное лечение наследственного рака яичника

Нарушение гомологичной рекомбинации, обусловленное наличием мутации в генах BRCA, не позволяет клеткам восстановить повреждения, которые индуцированы ДНК-повреждающими агентами. Этим определяются различия в толерантности к повреждениям между клетками с сохраненным аллелем дикого типа и адекватной функциональностью гомологичной рекомбинации и опухолевыми клетками, и формирование широкого терапевтического окна для лечения ДНК-повреждающими агентами [53]. Феномен синтетической летальности заключается в аккумуляции многочисленных повреждений, индуцированных химиопрепаратами, которые приводят к апоптозу опухолевой клетки.

В настоящее время стандартом лечения первой линии является платиносодержащая химиотерапия в комбинации с препаратами из группы таксанов у больных РЯ, вне зависимости от статуса генов BRCA.

Механизм действия препаратов платины заключается в образовании двуцепочечных разрывов ДНК, что обеспечивает высокую эффективность в деструкции клеток с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации [102]. 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), что приводит к образованию внутри- и межнитевых сшивок [141]. Нарушение в системе репарации приводит к аккумуляции повреждений в клетке и запускает апоптоз. Дефицит функции генов BRCA выступает в качестве модулятора апоптоза, индуцированного химиотерапией [127]. Двуцепочечные повреждения являются особенно

токсичными, так как обе нити повреждены, и в результате отсутствует цельная комплементарная цепь для использования в качестве шаблона для восстановления повреждения.

В исследованиях Bolton L.M. и соавт. (2012), Tan D.P. и соавт. (2013), Sun C. и соавт. (2014) Alsop P. и соавт. (2012) убедительно продемонстрировано, что больные BRCA-ассоциированным РЯ имеют лучший клинический ответ на фоне химиотерапии платиносодержащими препаратами [14, 25, 147, 154]. Интересна работа Yang D. 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) [167].

Исследования о чувствительности BRCA-мутированного РЯ к монотерапии препаратами из группы таксанов немногочисленны, в большинстве работ показана их эффективность в комбинация с платиносодержащими агентами. В литературе представлены противоречивые данные относительно эффективности таксанов в лечении этой категории больных. В некоторых исследованиях убедительно продемонстрирована сниженная чувствительность BRCA1-дефицитных опухолевых клеток к препаратам с антимикутробочковой активностью – таксанам и винкаалкалоидам [33, 90, 126, 134, 151, 156], что объясняется участием белка BRCA в запуске клеточной смерти при повреждении микротрубочек веретена деления.

Под воздействием паклитаксела нарушается разборка микротрубочек, происходит “быстрая” остановка клеточного цикла в фазе G2/M, при условии нормальной экспрессии белка BRCA [101, 127]. Авторы предполагают, что чувствительность клеток к паклитакселу может зависеть от состояния точки рестрикции клеточного цикла, регуляцию которого непосредственно осуществляет ген BRCA1. Сниженная экспрессия BRCA1 приводит к снижению митотического индекса клетки и преждевременной деградации циклина B1,

снижению активности Cdk1, которые являются одними из посредников в запуске апоптоза клетки под воздействием паклитаксела. По этой причине сниженная экспрессия BRCA1 является одним из факторов резистентности к паклитакселу [33]. BRCA1 регулирует апоптоз клетки путем индуцированной паклитакселом активации митоген-активированной протеинкиназы 3 (MEKK3) - протеин киназы, регулирующей клеточный ответ на повреждение [127]. Выдвинута гипотеза об обратной зависимости между чувствительностью клеток к паклитакселу и цисплатину и, как следствие, устойчивости клеток с дефицитом функции BRCA1 к паклитакселу [69, 146, 148].

В исследовании Tassone P. и соавт. (2003) показана сниженная антимикротрубочковая активность таксанов на клеточной линии HCC1937 (резистентность к паклитакселу) [156]. В исследовании Quinn J.E. и соавт. доказали, что снижение экспрессии BRCA1 повышает чувствительность к платиносодержащим препаратам, но снижает к препаратам с антимикротрубочковой активностью [126, 127].

В других исследованиях продемонстрированы противоположные данные о роли BRCA1 в регуляции чувствительности к паклитакселу. На клеточной линии SNU-251, несущей нонсенс мутацию (от G до A) в аминокислоте 1815 гена BRCA1, показано, что потеря 49 аминокислот на С-терминальном конце вследствие мутации не влияет на экспрессию “укороченного” белка BRCA1, но вызывает снижение транскрипционной активации эндогенного гена p21 (WAF1/CIP1) и не может выполнять функцию точки рестрикции в фазе в G2/M клеточного цикла. Данный вид мутации повышает чувствительность BRCA-дефицитных клеток к паклитакселу [176].

В своей работе Leunen K. и соавт. (2009) продемонстрировал 100% ответ (75% частичный регресс, 25% полный регресс) на терапию 6 больных РЯ по поводу платиночувствительного рецидива dose-dense режимом «паклитаксел и карбоплатин» [95]. В исследованиях Tan D.P. и соавт. (2013) 26 пациентов при рецидиве РЯ получали монотерапию паклитакселом, общий ответ составил 46%

(у 12 из 26 пациентов) [154]. Кроме того, эффект противомикротрубочковых препаратов оказался независимым от функции гена BRCA2 [135, 156].

Клинические данные относительно продолжительности безрецидивного периода у больных спорадическим и BRCA-ассоциированным РЯ в зависимости от схемы химиотерапии также противоречивы. В одних исследованиях показан более короткий безрецидивный период у носительниц мутации в гене BRCA при лечении таксансодержащими схемами [4, 10]. В работе Safra T. и соавт. (2014) продемонстрировали отсутствие различий безрецидивной выживаемости при терапии паклитакселом у носителей мутации в гене BRCA, и у больных без мутации (5 мес. против 6 мес., $p=0,572$) [134].

В экспериментах *in vitro*, а несколько позже *in vivo*, убедительно продемонстрирована повышенная чувствительность BRCA-дефицитных опухолевых клеток к различным цитостатикам: митомицину, доксорубицину, цисплатину, хлорамбуцилу, мелфалану, нимустину [20, 51, 54, 114, 127, 136].

Исследования Moynahan M.E. (2001), Yun J. (2005), van der Heijden M.S. (2005), Santarosa M. (2009) показали высокую чувствительность клеток с дефицитом функции генов BRCA к препарату митомицин [66, 114, 136, 170]. В исследованиях Moynahan M.E. (2001), Yun J. (2005) BRCA1-дефицитные эмбриональные стволовые клетки проявляли высокую чувствительность к митомицину. В исследовании Santarosa M. и соавт. (2009) добавление ингибиторов экспрессии гена BRCA1 (HBL100, MCF7, T47D) в клеточную культуру приводило к повышению чувствительности к препаратам митомицину С и цисплатину, но не доксорубицину, этопозиду [136]. Похожий результат наблюдали при использовании митомицина на BRCA1 – мутантной клеточной линии HCC1937.

В ряде работ *in vitro* показано, что BRCA-дефицитные клеточные культуры демонстрируют гиперчувствительность к митомицину, которая по результатам исследований оказалась выше, чем к препарату цисплатин. Чувствительность к митомицину является дозозависимой [20, 60, 114, 170]. 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 [170]. В своем исследовании Van der Heijden M.S. (2005) доказал высокую чувствительность к митомицину С и цисплатину BRCA2-дефицитной клеточной линии CAPAN1 [66]. Уменьшение чувствительности к митомицину индуцировали за счет блокады клеточного цикла в фазе G2/M.

Митомицин с 80-х годов применяли для лечения эпителиального РЯ как в монорежиме, так и в составе комбинированной химиотерапии. По данным исследований Creech R.H. и соавт. (1985) общий ответ при применении митомицина в монорежиме составляет 23% [43]. В работе Shimizu Y. и соавт. (1998) изучали комбинацию митомицина и иринотекана при светлоклеточном и муцинозном РЯ. Общий ответ на лечение составил 52% [139]. В работах Alberts D.S. и соавт. (1988), Hempling R.E. и соавт. (1994), Massad L.S. и соавт. (1994) общий ответ при применении митомицина в комбинации с 5-фторурацилом составил 40% [13, 67, 104]. В исследовании Redman C. (1989) эффективность применения эпирубицина с митомицином составила 30% [130].

В пилотном исследовании Moiseyenko V.M. и соавт. (2014) у 12 больных BRCA-ассоциированным РЯ, получивших многочисленные курсы химиотерапии по поводу рецидивов заболевания, исследована эффективность монотерапии препаратом митомицин. Полный клинический регресс зафиксирован у 1 пациентки (8%), у 2 (17%) – частичный, и у 6 (50%) – стабилизация заболевания [111].

В работе Zhang J. (2006) продемонстрирована эффективность митомицина при наличии дефекта в генах функционального комплекса анемии Фанкони (в том числе в том числе BRCA2 и BACH1 / BRIP1, взаимодействующих в одном общем пути FA-BRCA) на 10 клеточных линиях рака легкого [173]. В исследовании Villalona-Calero M.A. (2016) показана клиническая эффективность

комбинированного лечения препаратами велипариб и митомицин у больных солидными опухолями с дефектом в генах функционального комплекса Фанкони [163].

Противоречивы данные о чувствительности BRCA-дефицитных клеток к доксорубину, противоопухолевому антибиотику, блокирующему фермент топоизомеразу II альфа и вызывающему двуцепочечные разрывы ДНК. В теории, клетки с нарушением в системе гомологичной рекомбинации ДНК должны обладать более высокой чувствительностью к данному препарату. Однако, тогда как в ряде работ показана правомерность данной гипотезы [28, 54, 134], в других исследованиях были получены противоположные результаты [33, 136, 151].

Особый интерес представляют работы, показавшие высокую эффективность лечения пегилированным липосомальным доксорубином больных BRCA-ассоциированным РЯ [152]. Один из механизмов его действия заключается в усилении Т-клеточного иммунитета в распознавании опухолевых клеток [100]. В качестве 2-ой или 3-ей линии химиотерапии препарат позволил достигнуть объективный клинический ответ у 68% больных BRCA-ассоциированным раком яичников и у 49% пациенток со спорадической формой заболевания ($p=0,023$), а время до прогрессирования составило 15,8 и 8,1 мес. соответственно [133].

В частности, в работе Adams S.F. и соавт. (2011) были выявлены статистически значимые различия в ответе на химиотерапию липосомальным доксорубином при рецидиве РЯ у носителей мутации в генах BRCA в сравнении со спорадическим РЯ [11]. Объективный клинический ответ был зафиксирован у 13 из 11 больных BRCA-ассоциированным РЯ (56%) по сравнению с 8 из 41 больной спорадическим раком (19%), $p=0,004$. Ответ опухоли на лечение не зависел от наличия или отсутствия резистентности к препаратам платины. Эти данные особенно важны ввиду отсутствия эффективности по результатам исследований при BRCA-ассоциированном РЯ другого препарата, рекомендуемого к применению во 2-ой и последующих линиях химиотерапии – топотекана [76]. Возможной альтернативой химиотерапии у больных BRCA-

ассоциированным РЯ является платиносодержащая химиотерапия с включением доксорубицина.

Safra T. и соавт. (2014) в своем исследовании показал, что лечение больных BRCA-ассоциированным РЯ пегилированным липосомальным доксорубицином (в монорежиме или в комбинации с платиносодержащими препаратами) или комбинацией гемцитабина с платиносодержащими препаратами значительно повышает безрецидивную выживаемость в сравнении со схемами с включением таксанов и топотекана [133, 134].

Интраперитонеальная химиотерапия в качестве терапии первой линии и при лечении рецидивов представляется высоко эффективным методом, однако, требует дальнейшего изучения [112]. Роль интраперитонеальной химиотерапии у больных BRCA-ассоциированным раком имеет контраргументы несмотря на данные, полученные в исследовании GOG-172 (III фазе исследования), заключающейся в сравнении эффективности в четырех группах пациентов: внутривенного введения цисплатина, внутривенного введения паклитаксела в комбинации с цисплатином, интраперитонеального введения паклитаксела в сравнении с интраперитонеальным введением цисплатина [17]. Данные исследований GOG 252, OV-21/GCIG, и iPocc определяют роль интраперитонеальной химиотерапии в лечении BRCA-ассоциированного РЯ. В исследовании Kwa M. и соавт. (2014) изучали эффективность интраперитонеальной платиносодержащей химиотерапии у больных распространенным РЯ. Медиана общей выживаемости составила 10 лет (от 4 лет до 18 лет). Из 10 пациентов у двоих рецидив заболевания не развился, у четверых развился рецидив через 8, 9, 10 и 11 лет наблюдения [89]. Safra T. и соавт. (2014) продемонстрировал достоверное повышение безрецидивной выживаемости при выполнении циторедуктивной операции в комбинации с HIPEC в сравнении с системной химиотерапией при лечении рецидивов РЯ у носителей мутации в генах BRCA [134].

В исследовании Human D.M. с соавт. (2011) показано отсутствие ответа на лечение топотеканом, ингибитором топоизомеразы I, у 9 больных РЯ, носителей

мутации в гене BRCA, в качестве терапии 2 линии. Авторы исследовали эффективность топотекана при лечении рецидива РЯ у носителей мутации и у пациентов со спорадическим РЯ. Общий ответ в первой группе составил 0%, во второй 27%. Медиана безрецидивного периода в первой группе составила 1,7 мес. (95% доверительный интервал: 1,0-2,8 мес.), а во второй - 2,5 мес. (95% доверительный интервал: 1.9-2.8 мес.), ($p=0,057$) [76]. Safra T. с соавт. (2014) не выявили статистически значимой разницы в выживаемости без прогрессирования (медиана выживаемости без прогрессирования в группах сравнения составила 4,0 мес.) у пациентов, носителей мутации в гене BRCA, и у пациентов без мутации при терапии топотеканом. Остается неизвестным факт, по какой причине результаты лечения больных BRCA-ассоциированным РЯ ингибиторами топоизомеразы II оказываются выше в сравнении с ингибиторами топоизомеразы I. Возможное объяснение заключается в дополнительном цитотоксическом эффекте при терапии доксорубицином. Кроме ингибирования топоизомеразы II, цитостатик интерколлирует в ДНК, приводит к дополнительным двуцепочечным разрывам нитей, подавляет синтез ДНК, повышает образование свободных радикалов в клетке [159]. Дополнительным эффектом пегилированного липосомального доксорубицина является стимуляция T-клеточного иммунитета, направленного на опухолевую ткань [100].

Трабектидин, алкалоид подавляющий транскрипцию ДНК, в некоторых странах применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином для лечения рецидивов РЯ. В исследовании Lorusso D. с соавт. (2014) 88 больных эпителиальным РЯ, носителей мутации в гене BRCA, или пациенты с BRCA-дефицитным фенотипом (два и более ответа на терапию платиносодержащими препаратами) получали монотерапию трабектидином. Общий ответ составил 41%, медиана безрецидивной выживаемости 18 недель [112]. Monk B.J. (2016) в исследовании продемонстрировал, что лечение комбинацией пегилированного липосомального доксорубицина с трабектидином в сравнении с монотерапией пегилированным доксорубицином при рецидиве

заболевания достоверно повышает безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессирования (медиана безрецидивной выживаемости 13,5 мес. против 5,5 мес., $p = 0,0002$; медиана общей выживаемости 23,8 мес. против 12,5 мес., $p = 0,0086$)[112].

В лечении рецидивов РЯ при выборе химиотерапии важным аспектом является длительность бесплатинового интервала. У больных BRCA-ассоциированным РЯ понятие платинорезистентности (длительность бесплатинового интервала менее 6 мес.) является спорным вопросом, так как при проведении платиносодержащей химиотерапии в этот период опухоль продолжает демонстрировать чувствительность к данному препарату. В исследовании Alsop К. и соавт (2012) показал, что 80% пациентов (8 из 10 больных) с рецидивом заболевания в срок менее 6 мес. от последнего введения платиносодержащей схемы ответили на платиносодержащую химиотерапию [14]. Результаты этого исследования диктуют необходимость пересмотреть понятие платинорезистентности у пациенток BRCA-ассоциированным РЯ. В то же время наверно было бы логичнее продлить бесплатиновый интервал у пациентов при развитии платинорезистентных рецидивов в классическом значении для повышения чувствительности к платиносодержащим препаратам в последующее время. Опцией является назначение пегилированного липосомального доксорубицина [84] или еженедельного введения паклитаксела с или без бевазицумаба на основании данных исследования AURELIA [125, 152].

При развитии платиночувствительных рецидивов, терапия BRCA-ассоциированного РЯ аналогична алгоритмам терапии sporadic РЯ. Однако, наиболее эффективными схемами представляются комбинация пегилированного липосомального доксорубицина с препаратом платины или гемцитабина с препаратом платины.

Достоинно внимания сообщение Osher D.J. и соавт. (2011) об эффективности терапии мелфаланом (8 мг в день, 5 дней в мес. в течении 1 года) – препаратом из группы алкилирующих агентов, у больной BRCA2-ассоциированным

метастатическим РЯ. Безрецидивный период составил более 25 лет наблюдения [120]. Исследования *in vivo* демонстрируют более длительный период безрецидивной выживаемости при монотерапии мелфаланом BRCA2-дефицитных опухолей у мышей в сравнении с терапией олапарибом или цисплатином [51].

В многочисленных исследованиях показана высокая цитотоксичность нового класса препаратов – ингибиторов поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP) в отношении клеток опухоли с дефицитом функции генов BRCA [52, 118]. PARP белки являются важными в поддержании жизнедеятельности клетки: вовлечены в разные клеточные процессы, включая регуляцию транскрипции, репарации одноцепочечных разрывов ДНК путем эксцизионной репарации. Функция PARP белков заключается в обеспечении трансфера АДФ-рибозы к целевым белкам, в том числе к гистонам при одноцепочечных разрывах ДНК. PARP белки образуют сайты связывания для ряда белков (XRCC1, ДНК лигаза III и ДНК полимеразы β) при базовой эксцизионной репарации ДНК. При ингибировании PARP белков не происходит репарации одноцепочечных разрывов ДНК, что приводит к остановке вилки репликации во время S-фазы клеточного цикла. В физиологических условиях при отсутствии нарушения в гене BRCA, при угнетении PARP белков, одноцепочечные разрывы ДНК в процессе репликации конвертируются в двуцепочечные и эффективно репарируются посредством гомологичной рекомбинации. Ингибирование PARP белков и нарушение адекватной функции генов BRCA приводят к аккумуляции двуцепочечных разрывов нитей ДНК во время S-фазы клеточного цикла (ввиду остановки вилки репликации), что реализует эффект синтетической летальности [52, 56].

Ингибиторы PARP эффективны при онкологических заболеваниях, сопровождающихся нарушением в системе гомологичной рекомбинации ДНК: при наличии герминальных и соматических мутаций в генах BRCA, у лиц с “BRCAness” фенотипом, так и у больных спорадическим РЯ. Ингибиторы PARP стали важным дополнением к лечению РЯ и являются стандартом лечения пациентов при рецидивах заболеваний, ассоциированных с мутацией в гене

BRCA. В настоящее время в США олапариб одобрен для лечения пациентов, у которых развился платиночувствительный рецидив BRCA-ассоциированного РЯ, и которые получили по меньшей мере три предшествующие линии терапии, и в Европе в качестве поддерживающей терапии после платиносодержащей химиотерапии. Общий ответ составляет 31%, медиана безрецидивной выживаемости 7 мес. Роль олапариба определена как этап лечения после проведения платиносодержащей химиотерапии (но не одновременно с ней) [83, 94]. Результаты клинических исследований III фазы демонстрируют, что на фоне приема олапариба медиана безрецидивной выживаемости выше в сравнении с плацебо (SOLO2). В исследовании III фазы NOVA продемонстрированы преимущества нирапариба в повышении безрецидивной выживаемости при рецидивах РЯ у пациентов, ответивших на платиносодержащую терапию [50].

В настоящее время нет единого мнения относительно наиболее эффективной схемы химиотерапии у больных РЯ, носителей мутации в генах репарации ДНК. На основании многочисленных данных о высокой чувствительности BRCA1-ассоциированных опухолей к препаратам цисплатин и митомицин выдвинута гипотеза, что комбинация этих препаратов приведет к синергизму эффектов и, как следствие, повышению клинической эффективности лечения с достижением полных патоморфологических регрессов опухоли. Связь между носительством мутаций в гене BRCA1 и чувствительностью опухоли к схемам химиотерапии, в том числе к комбинированной платиносодержащей терапии с митомицином, можно оценить на основании нового исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на отделениях онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» Минздрава России, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России. Для решения поставленных целей и задач работа разделена на проспективное и ретроспективное исследование (Рисунок 9).

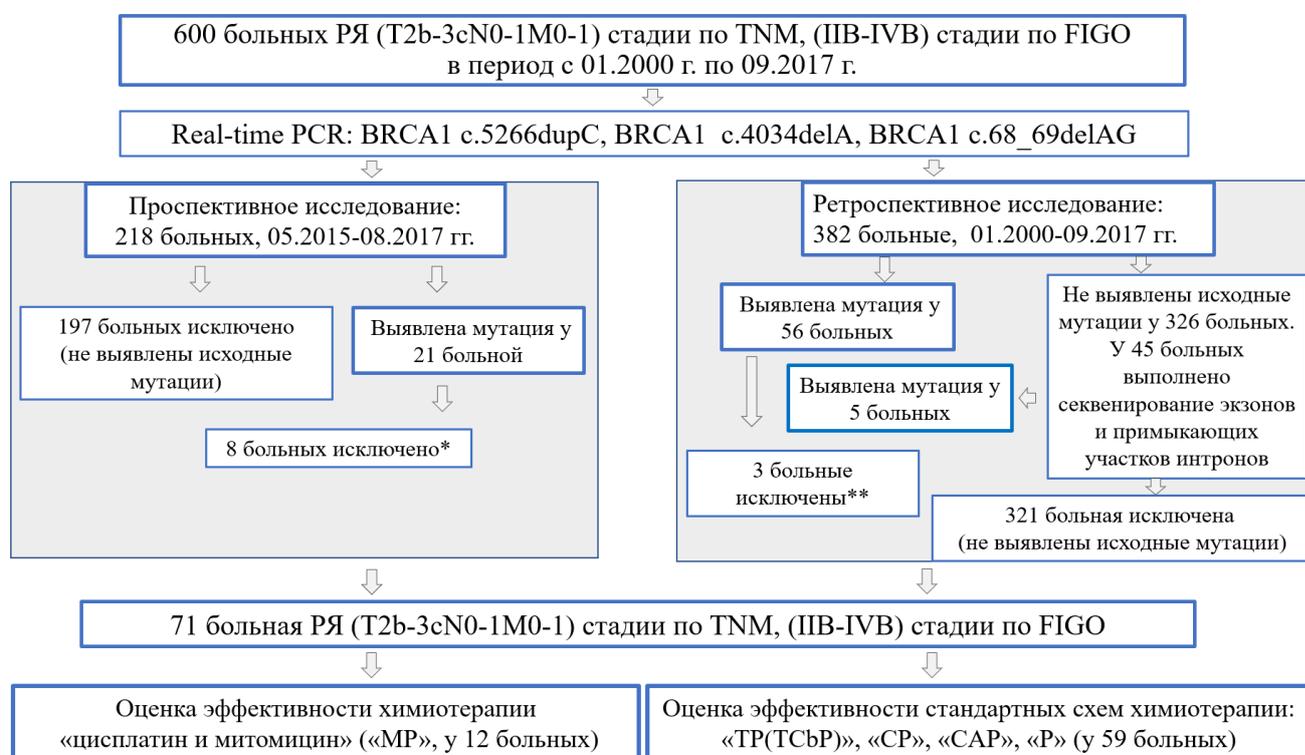


Рисунок 9 – Дизайн исследования

*исключено 8 больных: 5 пациенток продолжили лечение в других учреждениях РФ, 3 пациентки получали несколько линий неoadъювантной химиотерапии (не соответствовали критериям включения)

**исключены 3 больные (получили несколько линий неoadъювантной химиотерапии)

Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени 600 больных распространенным РЯ, при отсутствии объективных условий для выполнения оптимальной циторедуктивной операции, были тестированы на наличие повторяющихся герминальных мутаций в гене BRCA1 (BRCA1 c.5266dupC, BRCA1 c.4034delA, BRCA1 c.68_69delAG). Все реакции ПЦР проводили при соблюдении стандартных условий. Анализ результатов выполнен с использованием термоциклера iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad) и DTime (ДНК-технология) в режиме реального времени (Real-time PCR). В проспективном исследовании генетический анализ проведен на ДНК, выделенной из венозной крови. В ретроспективном исследовании – на ДНК, выделенной из блоков операционного материала вне опухоли у 155 больных, и на ДНК, выделенной из венозной крови у 227 больных. В ретроспективном исследовании 45 больным (при отсутствии повторяющихся мутаций) выполнено секвенирование экзонов и примыкающих участков интронов гена BRCA1.

При молекулярно-генетическом тестировании 600 больных РЯ выявлены 82 носительницы мутации в гене BRCA1: 77 носительниц повторяющихся мутаций, 5 носительниц редких типов мутаций. В исследование по изучению эффективности схем химиотерапии включена 71 больная BRCA1-ассоциированным РЯ (cT2b-3cN0-1M0-1) стадии по TNM 7-ое изд., IIВ-IVВ стадии по FIGO от 2014 г.), 11 пациенток не соответствовали критериям включения.

В проспективном исследовании оценивали эффективность неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии с митомицином («MP»). В период с 05.2015 г. по 08.2017 г. выполнен молекулярно-генетический анализ у 218 пациенток, повторяющиеся мутации выявлены у 21. В исследование включено 12 больных, 8 пациенток исключены из исследования, 1 отказалась от лечения по схеме «MP», получала схему «ТСbP», оценена в соответствующей группе.

Обязательным условием включения пациентов в исследование было

добровольно подписанное информированное согласие на лечение, обследование и обработку персональных данных. Протокол клинического исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрирован в единой базе клинических исследований.

Критерии включения пациентов:

1. Возраст старше 18 лет и моложе 75 лет;
2. Стадия РЯ (T2b-3cN0-1M0-1), IIВ-IVВ по FIGO от 2014 г.;
3. Наличие герминальной мутации в гене BRCA1;
4. Отсутствие объективных условий для выполнения первичной циторедуктивной операции в оптимальном объеме;
5. Морфологически подтвержденный диагноз заболевания;
6. Общее состояние больной <2 баллов ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);
7. Адекватная функция костного мозга (абсолютное число нейтрофилов (палочкоядерные и сегментоядерные) $>1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $>100 \times 10^9$ /л). Нормальные показатели функций печени (<2,5 значений верхней границы нормы), почек (креатинин от 60 до 115 мкмоль/л, клиренс креатинина >60 мл/мин), сердца (фракция выброса левого желудочка $>50\%$);
8. Полное инструментальное обследование (МРТ органов малого таза и КТ органов брюшной полости, грудной клетки с внутривенным контрастированием, ФГДС, колоноскопия, маммография), уровень онкомаркера Ca-125;
9. Ранее не проводилась терапия по поводу РЯ.

Критерии исключения пациентов:

1. Невозможность подтвердить диагноз морфологически;
2. Декомпенсированные сопутствующие хронические или острые заболевания;
3. Любая другая активная первичная опухоль за исключением базальноклеточного рака кожи, карциномы *in situ* шейки матки, карциномы тела матки IA стадии;

4. Отказ пациента от предложенной схемы терапии.

Ретроспективный анализ исследования заключался в оценке эффективности стандартных схем неoadьювантной химиотерапии: «СР», «САР», «ТР(ТСьР)», цисплатин («Р») в монорежиме. Все больные были рестадированы в соответствии с классификацией TNM 7-ое изд., FIGO от 2014 г. Из лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России получена информация о статусе гена BRCA1 у больных, которые получили неoadьювантную химиотерапию в период с 01.2000 г. по 09.2017 г. Из 295 тестированных выявлено 46 носительниц мутации. В исследование включены 43 больные, исключены 3 пациентки (получили несколько линий неoadьювантной химиотерапии). В период с 05.2015 г. по 09.2017 г. в ГБУЗ «ЛООД» Минздрава России, СПбГУЗ «ГКОД» Минздрава России выполнен молекулярно-генетический анализ у 87 больных, которые получали неoadьювантную химиотерапию в анамнезе, выявлено 10 носительниц мутации. Из 326 больных (у кого не выявлены исходные мутации) 45 выполнено секвенирование всех экзонов и примыкающих участков интронов гена BRCA1 на приборе ABI PRISM® 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA). Выбор пациенток основывался на наличии косвенных признаков наследственного РЯ: ранний возраст развития заболевания, наличие первично-множественных опухолей, семейный онкологический анамнез (наличие РЯ и/или РМЖ у родственниц 1 и 2 линии родства).

Информация о возрасте пациентов, семейном анамнезе, случаях ПМО, оценку распространенности опухолевого процесса, эффективности лечения, токсичности проводили на основании данных инструментальных и клинико-лабораторных методов исследования, изложенных в историях болезни и амбулаторных картах пациентов.

2.2. Детекция мутаций

Для выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови применяли соль-хлороформный метод. При 3-кратном разведении 5 мл крови дистиллированной водой осуществляли гипоосмотический лизис. Лейкоциты осаждали путем центрифугирования, осадок ресуспендировали в растворе Трис-НСL (объемом 1 мл), 1мМ ЭДТА. В последующем для разрушения оболочек клеток применяли Тритон Х-100 до конечной концентрации 1%. Выполняли центрифугирование, осадок повторно ресуспендировали в 1 мл Трис-НСl (рН=8,3) раствора. Последующий лизис осуществляли путем добавления лаурилсульфата натрия до конечной концентрации 1%. В течение 12 часов осуществляли протеолиз белка посредством инкубации с протеиназой К (200 мкг/мл) при температуре 65⁰С. Затем к лизату добавляли раствор NaCl до конечной концентрации 1,5М и равный объем хлороформа. Экстракцию ДНК осуществляли путем покачивания в течение получаса. Для осаждения ДНК применяли 96% этанол, в последующем выполняли центрифугирование. Осадок промывали 70% этанолом, повторно центрифугировали и растворяли в 0,5 мл 200 мМ растворе Трис-ЭДТА (рН=7,6). Раствор ДНК хранили при температуре -20⁰С.

Выделение ДНК из блоков операционного материала. На санном электронном микротоме выполняли срезы ткани вне опухоли из парафиновых блоков, которые в последующем депарафинизировали в двух сменах ксилола (500 мкл) при комнатной температуре и одной смене 96% этанола. В 200 мкл лизирующего буферного раствора (10 мМ Трис-НСl, рН=8.0; 1 мМ EDTA; 2% Тритон Х-100) с протеиназой К (500 мкг/мл) при температуре 60⁰С осуществляли тканевой лизис. Образцы инкубировали при температуре 60⁰С в течение 16-20 часов до полного растворения ткани. Экстракцию и очистку ДНК проводили аналогично методу выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови: выполняли фенол-хлороформную очистку, преципитацию в 96% этаноле и отмывание в 70% этаноле. Раствор ДНК хранили при температуре -20⁰С.

Детекцию мутаций осуществляли методом ПЦР, который состоял из 50 циклов: денатурация в течение 15 с при температуре 95⁰С, отжиг в течение 30 с при температуре 63⁰С и синтез в течение 30 с при температуре 72⁰С. Суммарный объем реакционной смеси составил 20 мкл и содержал 1 мкл ДНК-лизата, 1,0 ед. ДНК-полимеразы, 1-кратный ПЦР-буфер (рН=8,3), 2,5 мМ MgCl₂, по 200 мкМ каждого из дезоксинуклеотидтрифосфатов (дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ) и 100 нМ каждого олигонуклеотида, или праймера, SYBR Зеленого 1 в концентрации 0,2х (исходный раствор 10000х; Molecular Probes). Для детекции мутации применяли праймеры, изготовленные промышленным способом. Результаты оценивали по графикам амплификации и кривой плавления.

Для выявления редких типов мутаций применяли методику высокоразрешающего плавления и последующего секвенирования. Состав полимеразной цепной реакции был аналогичен описанной выше. Условия амплификации были стандартными, программа плавления заключалась в увеличении температуры на 0,1⁰С в каждом цикле продолжительностью 2 с, температурный интервал плавления составлял от 75 до 95⁰С. Применяли метод высокоразрешающего плавления, который основан на регистрации различий между кривыми плавления амплификата, синтезированного с нормальной или мутантной последовательности. Вышеописанный метод позволяет установить факт изменения последовательности, но не конкретный тип мутации. В последующем образцы, в которых обнаружены aberrantные кривые плавления, были подвергнуты секвенированию с применением праймеров, специфичных к тем фрагментам, в которых было выявлено изменение.

2.3. Режимы химиотерапии

В проспективном исследовании пациенты получали химиотерапию по схеме «цисплатин и митомицин» («MP»). На основании данных *in vitro* препараты митомицин [66, 114, 170] и цисплатин [55, 127, 136] являются высоко

эффективными агентами в деструкции клеток опухоли с дефицитом функции генов BRCA. Исследования *in vivo*, в которые оценивали монотерапию препаратом цисплатин [14, 25, 152] и митомицин [111, 163] у больных РЯ, носительниц герминальной мутации в гене BRCA, также демонстрируют высокую эффективность. В литературе рекомендуемые дозы цисплатина в составе комбинированных схем варьируют от 50 мг/м² (в триплетных схемах) до 140 мг/м² (в дуплетных схемах), для митомицина от 7 мг/м² до 20 мг/м². Нами были выбраны исходные дозы цисплатина 100 мг/м² и митомицина 10 мг/м². Препараты вводили на фоне корригирующей терапии: дексаметазон в дозе 20 мг в/в, омепразол 20 мг в/в, супрастин 20 мг в/в, антиэметогенной терапии блокаторами 5-НТ3 рецепторов (ондансетрон 24 мг). Цисплатин вводили внутривенно в виде 90-минутной инфузии. Митомицин вводили после цисплатина в виде 60-минутной инфузии. Суммарная доза гидратационной нагрузки составила 4,0-4,5 литра. В течение 3 дней после введения препаратов проводили профилактику высокой эметогенной токсичности. Пациенты получали полихимиотерапию по схеме «цисплатин и митомицин» с интервалом в 21-28 дней.

В ретроспективном исследовании выбор схемы химиотерапии основывался на “золотом стандарте” того времени, когда пациентка получала лечение. В исследовании оценивали следующие схемы: схема «ТР (ТСьР)» – «паклитаксел 175 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² (или карбоплатин (6 AUC))» с интервалом в 21-28 дней, схема «СР» – «циклофосфамид 750 мг/м² и цисплатин 75 мг/м²» с интервалом в 21-28 дней, схема «САР» – «циклофосфамид 600 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и цисплатин 75 мг/м²» с интервалом в 21-28 дней. Несколько пациенток получили монотерапию препаратом Цисплатин («Р») 100 мг/м² с интервалом в 21-28 дней.

2.4. Оценка клинической эффективности неоадьювантной химиотерапии

В проспективном исследовании оценку клинической эффективности

химиотерапии проводили в соответствии с критериями RECIST1.1 и GCIG (Таблица 2, Таблица 3). Размер целевых опухолевых очагов сравнивали до начала терапии и после каждых 2-х курсов, оценивали динамику онкомаркера Ca-125.

Таблица 2 – Оценка измеряемых очагов

Клиническая эффективность	Определение
Полный ответ (ПО)	Полное исчезновение всех экстранодальных целевых очагов. Патологически измененные лимфатические узлы должны уменьшиться <10 мм в размере по короткой оси.
Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение на 30% и более суммы диаметров целевых опухолевых очагов.
Прогрессирование заболевания (ПР)	Увеличение на 20% и более суммы диаметров целевых опухолевых очагов.
Стабилизация заболевания (СТ)	Изменений не соответствующие ни одному из перечисленных выше критериев

Таблица 3 – Оценка неизмеряемых очагов

Клиническая эффективность	Определение
Полный ответ (ПО)	Полное исчезновение всех нецелевых очагов. Нормализация опухолевых маркеров.
Прогрессирование заболевания (ПР)	Появление новых очагов, увеличение нецелевых очагов
Стабилизация заболевания (СТ)	Персистенция более 1 нецелевого очага, уровень онкомаркера выше нормы

Согласно критериям RECIST1.1, за целевой очаг принимали сумму максимум 5 измеряемых очагов (максимально 2 в одной органе), при котором минимальный размер опухолевого очага был более 10 мм или при наличии пораженного лимфатического узла с размером короткой оси более 15 мм.

В ретроспективном исследовании оценку эффективности схем

химиотерапии проводили в соответствии с критериями RECIST1.1 и GCIG на основании данных, представленных в историях болезни, амбулаторных картах пациентов.

2.5. Оценка токсичности неoadъювантной химиотерапии

Токсичность химиотерапии оценивали по шкале NCI CTC AE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0). В проспективном исследовании контроль клинического анализа крови осуществляли 2 раза в 7 дней, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевины, креатинин, общий белок, глюкоза), общего анализа мочи – 1 раз в 7 дней. В случае регистрации токсичности на фоне химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» планировали редукцию дозы цитостатиков с учетом принятых стандартов (Таблица 4, Таблица 5). Очередное введение препаратов осуществляли при нормализации показателей клинического и биохимического анализов крови: тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $>4,0 \times 10^9/\text{л}$, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ $<2,5 \times \text{ВГН}$, билирубин $<1,5 \times \text{ВГН}$, креатинин $<1,5 \times \text{ВГН}$ мкмоль/л.

а) Гематологическая токсичность.

При выявлении анемии 3-4 степени планировали трансфузию компонентов крови (эритроцитарная взвесь) с последующим возобновлением химиотерапии при повышении уровня гемоглобина более 90 г/л. При выявлении лейкопении ≥ 3 степени, нейтропении ≥ 2 степени проводили стимуляцию Г-КСФ. Лейкостим назначали в дозировке 5,0 мкг (0,5 млн МЕ) на 1 кг массы тела пациента с последующим ежедневным мониторингом количества нейтрофилов в периферической крови. После достижения абсолютного числа нейтрофилов, превышающего $2,0 \times 10^9/\text{л}$, введение Г-КСФ отменяли. При снижении уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ планировали трансфузию тромбоцитарного концентрата. Учитывая возможность кумулятивной миелосупрессии, вызываемой митомицином, при последующих курсах химиотерапии дозу препарата

корректировали в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга (снижения уровня лейкоцитов и тромбоцитов, Таблица 4).

Таблица 4 – Планируемые уровни редукции дозы митомицина в зависимости от гематологической токсичности

Уровень лейкоцитов и тромбоцитов	Доза митомицина
Лейкоциты $>3,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $>75 \times 10^9/\text{л}$	10 мг/м ²
Лейкоциты $2,0-2,9 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $25-74,9 \times 10^9/\text{л}$	7 мг/м ²
Лейкоциты $<2,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $<24,9 \times 10^9/\text{л}$	5 мг/м ²

б) Гастроинтестинальная токсичность.

В связи с тем, что цисплатин является высоко эметогенным препаратом, до введения цитостатика пациенты получали дексаметазон в дозе 20 мг в/в капельно, блокаторы 5-НТЗ рецепторов (ондансетрон 24 мг в/в капельно) для профилактики тошноты и рвоты. В течение 3 дней после химиотерапии проводили профилактику высокой эметогенной токсичности. Симптоматическая терапия при выявлении диареи заключалась в назначении диеты, препаратов, нормализующих моторику кишечника, проводили регидратацию для нормализации водно-электролитного баланса.

в) Гепатотоксичность.

При выявлении гепатотоксичности пациентам назначали гепатопротекторы. Введение химиопрепаратов проводили при достижении уровня показателей АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, билирубина соответствующего ≤ 1 степени токсичности.

г) Нефротоксичность.

В проспективном исследовании с целью максимального снижения нефрологической токсичности препараты вводили с суммарной дозой гидратационной нагрузки 4,0-4,5 литра. Степень почечной токсичности оценивали по формуле Кокрофта. При снижении клиренса креатинина менее 60 мл/мин проводили редукцию дозы цисплатина (Таблица 5).

Таблица 5 – Планируемые уровни редукции дозы цисплатина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина	Доза цисплатина
Клиренс креатинина >60 мл/мин	100 мг/м ²
Клиренс креатинина 30-60 мл/мин	50 мг/м ²
Клиренс креатинина <30 мл/мин	отмена

В ретроспективном исследовании анализ токсичности химиотерапии осуществляли на основании данных, представленных в медицинской документации. Оценивали степень токсичности, уровень редукции дозы цитостатиков, продолжительность интервалов между введениями.

2.6. Оценка результатов хирургического лечения

В проспективном исследовании при наличии объективных условий для выполнения оптимальной циторедуктивной операции, выполняли хирургическое лечение. Стандартный объем хирургического вмешательства – лапаротомия, экстирпация матки с придатками, оментэктомия. Основная цель: достижение оптимальной циторедуктивной операции.

Объем циторедуктивных операций оценивали согласно рекомендациям ESMO (2015). За оптимальную циторедуктивную операцию принимали такой объем хирургического лечение, в результате которого полностью удалена макроскопически видимая опухоль. Неоптимальная циторедукция – объем хирургического вмешательства, при котором не выполнено удаление всей макроскопически видимой опухоли. При анализе циторедуктивных операций в группах сравнения оценивали число комбинированных и типовых хирургических вмешательств. За типовое хирургическое вмешательство принимали пангистерэктомию с билатеральной аднекэктомией, оментэктомией на уровне большой кривизны желудка, иссечение перитонеальных имплантов.

Комбинированное хирургическое вмешательство заключалось в выполнении типового хирургического вмешательства в сочетании с висцеральными резекциями пораженных органов.

Оценивали распространенность опухолевого процесса до выполнения операции, объем остаточной опухоли. В ретроспективном исследовании оценку проводили по архивным данным – протоколам хирургического лечения. Перитонеальный индекс канцероматоза (PCI) применяли для оценки распространенности опухолевого процесса непосредственно перед циторедуктивной операцией и после нее. В 1996 г. P. Jacquet и P.H. Sugarbaker разработали классификацию для диссеминированных форм злокачественных опухолей, основанную на расчете индекса перитонеального канцероматоза. С этой целью брюшная полость была разделена на 13 регионов, в каждом измеряли размер наибольшего опухолевого узла (Рисунок 10). В случае полного отсутствия опухоли региону присваивали “0” баллов. Если наибольшей размер опухолевого узла был менее 0,5 см, региону присваивали “1” балл. В случае если размер опухолевого узла составлял от 0,5 до 5,0 см присваивали “3” балла. В случае если несколько мелких узлов “сливались” присваивали индекс “3”. Перитонеальный индекс канцероматоза представлен суммой баллов всех 13 регионов брюшной полости, минимальное значение – “0”, максимальное – “39” (13×3).

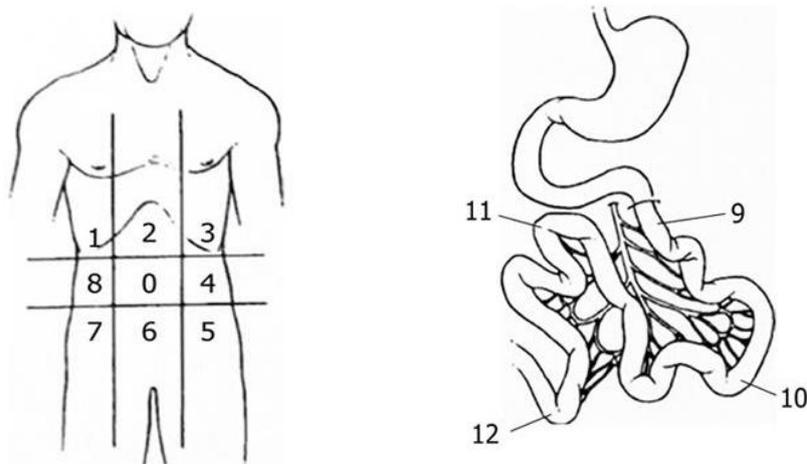


Рисунок 10 – Регионы брюшной полости для расчета PCI

2.7. Патоморфологическая оценка степени регресса опухоли

В настоящее время нет единого стандарта для оценки степени лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей яичника, маточной трубы. Предложено несколько вариантов классификаций степени морфологического регресса опухоли: классификация Е.Ф. Лушникова (1993 г.), Г.А. Лавниковой (1979 г.), К.А. Галахина (2000 г.), А.А. Суховерша (2006 г.), S. Sassen (2006 г.), S. Bohm (2015 г.). В исследовании применена шкала S. Bohm, которая является стандартом, принятым Колледжем американских патологов. В отличие от других систем, шкала S. Bohm является наиболее воспроизводимой, репрезентативной, построена на оценке степени морфологического регресса первичной опухоли и метастазов в большом сальнике, которая напрямую коррелирует с прогнозом заболевания [23].

Степень лечебного патоморфоза оценена у 57 пациенток из 71. Оценить степень морфологического регресса опухоли после предоперационной химиотерапии у всех пациенток в ретроспективном исследовании не представлялось возможным, так как у части больных хирургическое лечение не выполнено (у 6 больных), часть образцов (8 больных) была возвращена пациентам по запросу в связи с продолжением лечения в других учреждениях Российской Федерации. В ретроспективном исследовании для оценки степени морфологического регресса в архиве патоморфологической лаборатории были подобраны гистологические блоки операционного материала пациенток. В проспективном исследовании выполняли макроскопические последовательные продольные разрезы фиксированного макропрепарата опухоли яичника с шагом в 3 мм (Рисунок 11). В большом сальнике исследовали 6-10 макроскопически изменённых или наиболее подозрительных фрагментов. Для микроскопического исследования выполняли ступенчатые серийные срезы.

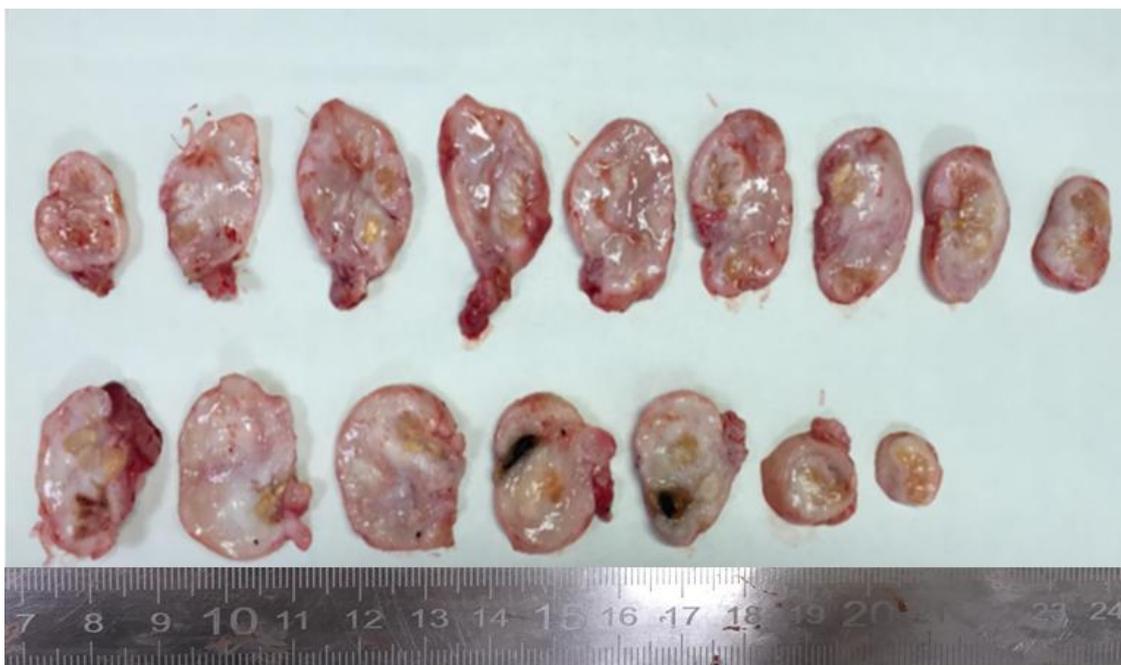


Рисунок 11 – Разрезы яичника с шагом в 3 мм

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24-48 часов при температуре 18-20⁰С с последующим выполнением стандартной гистологической проводки (промывание дистиллированной водой в течение 2 часов, обезвоживание в абсолютизированном изопропиловом спирте в течение 20 часов), заключению в парафин. На санном микротоме Leica формировали срезы толщиной 3 мкм, которые наносили на предметные стекла. Окраску парафиновых срезов проводили по стандартной методике после депарафинизации с использованием ксилола и последовательным окрашиванием гематоксилином (в течение 5-10 мин) и эозином (в течение 0,5-1 мин). Исследование проводили с применением микроскопа Leica DM 2000.

Морфологическую оценку опухоли проводили по классификации ВОЗ, принятой в 2013 г. Степень патоморфологического регресса оценивали по шкале Bohm в опухолевой ткани яичника и метастазах в большом сальнике (Таблица 6). Все образцы были оценены одним врачом-патологом.

Таблица 6 – Степень морфологического регресса опухоли, S. Bohm [23]

Степень морфологического регресса	Характеристика морфологического регресса
Незначительный регресс или отсутствие морфологического регресса	Отсутствие или минимальный морфологический регресс. Жизнеспособные опухолевые клетки с минимальными фиброзно-воспалительными изменениями в нескольких фокусах, имитирующих регресс опухоли, опухоль-ассоциированную десмоплазию или воспалительную инфильтрацию
Умеренный морфологический регресс	Выраженная степень лечебного патоморфоза, но сохраняется идентифицируемая опухолевая масса. Опухолевая масса представлена как мультифокальными или диффузными фиброзно-воспалительными изменениями, ассоциированными с регрессом опухоли с жизнеспособными атипическими клетками, расположенными слоями, полосами или узлами, так и выраженным лечебным патоморфозом, при котором на фоне фиброзно-воспалительных изменений определяются трудно идентифицируемые опухолевые массы.
Полный или почти полный (выраженный) морфологический регресс	Полный или практически полный морфологический регресс без остаточной опухоли или с фокусами опухоли, представленной единичными клетками, группами клеток или опухолевыми узлами максимальным размером до 2 мм. Ассоциированные с лечебным патоморфозом фиброзно-воспалительные изменения или единичные опухолевые клетки при полном отсутствии признаков воспалительного ответа.
	Фиброзно-воспалительные изменения, ассоциированные с патоморфологическим регрессом, представлены фиброзом, макрофагами, пенистыми клетками, клетками воспаления, псаммомными тельцами.

2.8. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения

Прогрессирование заболевания оценивали в соответствии с критериями RECIST1.1 и GCIG. В соответствии с критериями RECIST1.1 дату прогрессирования устанавливали на основании данных КТ и/или МРТ с внутривенным контрастированием, либо УЗИ, где регистрировалось появление новых очагов (измеряемых и/или неизмеряемых) или увеличение суммы наибольшего размера очагов более 20%. В соответствии с критериями GCIG под прогрессированием заболевания понимали рост уровня Ca-125 более двух нормальных значений (в случае нормализации Ca-125 после предыдущего этапа лечения) или в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации Ca-125 не зафиксировано. Проведена оценка факторов, оказывающих влияние на длительность безрецидивного периода и общей выживаемости больных.

2.9. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с применением электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах, определяли вид распределения с применением критерия Шапиро-Уилкса. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описаны с помощью медианы, 25 и 75 квартилей.

В случае, если значения количественных данных были скошены вправо, выполнялось преобразование ($z = \log y$), в результате которого данные имели приближенно нормальное распределение, что позволило применить методы

параметрической статистики.

Для описания значений категориальных данных высчитывали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли методы непараметрической статистики - критерий Манна-Уитни (в случае 2 групп) или критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3 и более групп сравнения). Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними применяли критерий Хи-квадрат (χ^2), для вычисления которого прибегали к построению таблиц «2x2» и «3x2», или точный двусторонний критерий Фишера (в случае малого число наблюдений). Показатели, изменяющиеся в динамике, распределение которых отличалось от нормального, оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. Динамику исследовали во всей совокупности больных и в каждой группе по отдельности.

Для оценки отдаленных результатов лечения (безрецидивной и общей выживаемости больных) применяли метод Каплана-Мейера (метод множительных оценок), оценивающий кумулятивную выживаемость, представленный в виде кривых выживаемости. Проводили сравнение времени дожития в группах в зависимости от различных факторов (тест Гехана и χ^2).

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

При молекулярно-генетическом анализе повторяющиеся мутации выявлены у 77 из 600 больных РЯ. Частота встречаемости мутаций составила 12,8% (у каждой 7 пациентки). Наиболее распространенный вариант мутации - BRCA1 c.5266dupC, выявлен у 59 больных из 77 (77%). При выполнении секвенирования экзонов и примыкающих участков интронов выявлено 5 редких вариантов мутаций. На Рисунке 12 представлены типы мутаций у больных, включенных в исследование (71 пациентка).

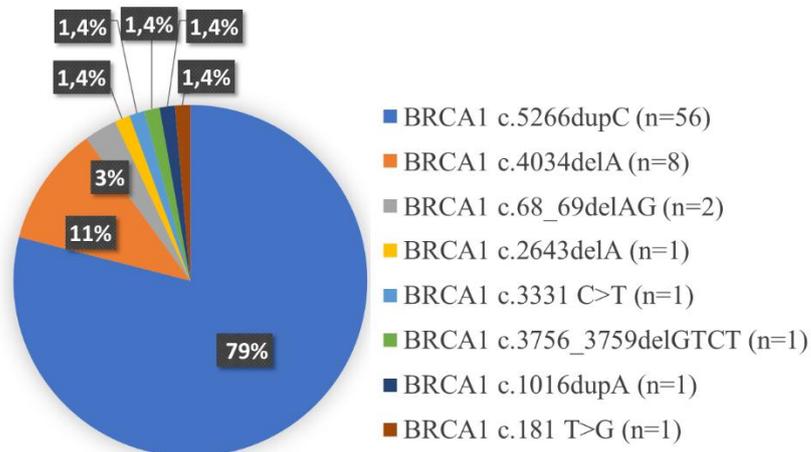


Рисунок 12 – Варианты мутаций

Средний возраст больных составил $52 \pm 8,5$ года, медиана 52 года, диапазон от 32 до 74 лет. Основную группу составили больные III стадии (Рисунок 13).

У 17 больных (24%) выявлены первично-множественные опухоли (ПМО, Рисунок 14). Спектр полинеоплазий представлен РМЖ, РЯ, раком щитовидной железы, тела матки, прямой кишки, карциноидом легкого. Из 17 пациенток у 3 (4%) выявлены первично-множественные синхронные опухоли (ПМСО), у 14 (20%) – первично-множественные метакронные опухоли (ПММО). В двух случаях синхронные опухоли представлены РЯ и РМЖ, в третьем – РЯ и раком

тела матки. У 10 из 17 больных (59%) развились две опухоли, у 7 из 17 больных (41%) – 3 опухоли. Из 17 больных ПМО химиотерапия по поводу «первой опухоли» в анамнезе проведена у 12 пациенток. Возраст выявления ПМО, временные интервалы между заболеваниями представлены в Таблице 7.

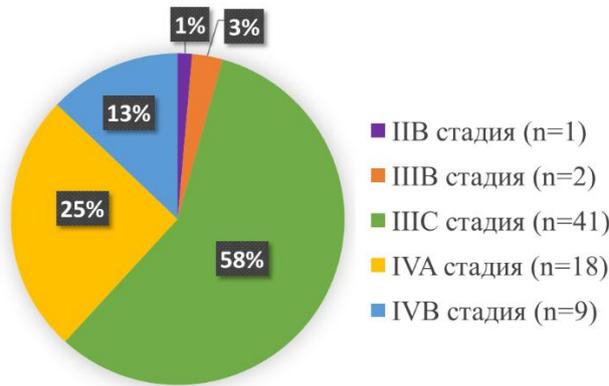


Рисунок 13 – Распределение больных по стадиям заболевания (FIGO)

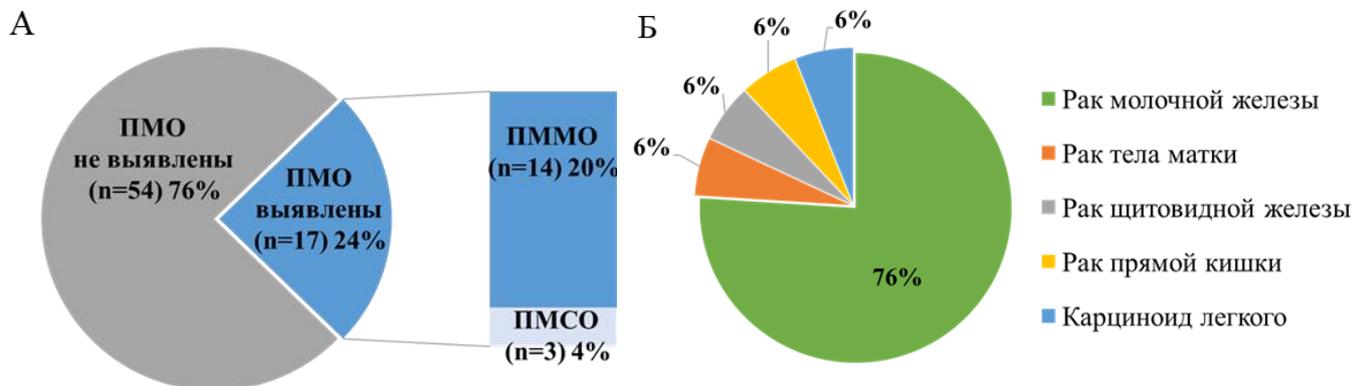


Рисунок 14 – Характеристика ПМО у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника: по времени возникновения (А), по локализации (Б)

При изучении наследственного онкологического анамнеза выявлено, что частота мутаций у пациенток, имеющих родственниц первой и второй линии родства, больных РМЖ и РЯ, составила 49% (у 35 пациенток из 71, Таблица 8).

Таблица 7 – Характеристика временных параметров ПМО

Возраст развития «первой», «второй» и «третьей» опухоли			
	Возраст развития «первой» опухоли	Возраст развития «второй» опухоли	Возраст развития «третьей» опухоли
Среднее	45,8 лет	53,2 года	54,7 года
Медиана	48,5 лет	52 года	53 года
Диапазон	27-62 лет	32-74 лет	38-67 лет
Временной интервал между «первой» и «второй», «второй» и «третьей» опухолью			
	Временной интервал между «первой» и «второй» опухолью	Временной интервал между «второй» и «третьей» опухолью	
Среднее	88,8 месяцев (7,4 года)	18 месяцев (1,5 года)	
Медиана	42 месяца (3,5 года)	12 месяцев (1 год)	
Диапазон	0,5-360 месяцев	0,5-154 месяца	

Таблица 8 – Случаи злокачественных опухолей у родственников

	Больные раком яичника ПВ-IVB стадии, носительницы мутации в гене BRCA1, n=71(100%)	
	Абс.	%
РЯ и РМЖ у родственниц 1 и 2 линии родства	35	49
РЯ у родственниц 1 линии родства	14	20
РМЖ у родственниц 1 линии родства	22	31
РЯ у родственниц 2 линии родства	6	8
РМЖ у родственниц 2 линии родства	12	17
Рак желудка	9	13
Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей	5	7
Рак тела матки	7	10
Другие (гематобластозы, меланома, рак пищевода, легкого, толстой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря)	13	18

Больные распределены на 5 групп в зависимости от схемы неoadьювантной химиотерапии (Таблица 9). Исследуемые группы однородны и сопоставимы по клинико-патоморфологическим характеристикам.

Таблица 9 – Распределение больных по группам

Группа	MP	P*	CP	CAP	TP (TCbP)
Число больных	12	5	23	10	21

*группа монотерапии препаратом Цисплатин не включена в статистический анализ по причине малой выборки, но включена в описательную статистику и представлена в графиках и таблицах

Исследуемые группы однородны по возрасту ($p=0,8$, критерий Краскела-Уоллиса), стадии заболевания ($p=0,9$, критерий Краскела-Уоллиса), числу ПМО ($p=0,8$, критерий Краскела-Уоллиса), химиотерапии в анамнезе по поводу «первой опухоли» в случае ПМО ($p=0,9$, критерий χ^2), сопутствующей терапевтической патологии ($p>0,05$, критерий χ^2) (Рисунок 15). В Таблице 10 представлен спектр сопутствующих заболеваний, выявленных у пациенток.

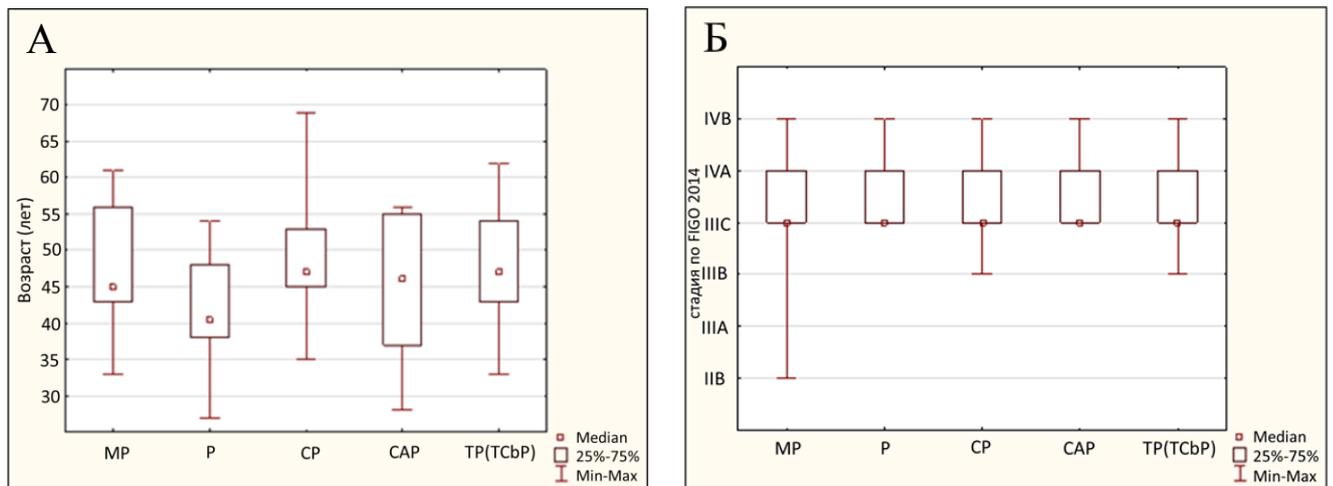


Рисунок 15 – Характеристика исследуемых групп по возрасту (А), по стадии заболевания (Б)

Таблица 10 – Сопутствующая патология у пациенток исследуемых групп

	MP	P	CP	CAP	TP(ТСьP)	критерий p (χ^2)
Сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, пролапс митрального клапана)	6/12 (50%)	3/5 (60%)	13/23 (57%)	3/10 (30%)	12/21 (57%)	0,54
Заболевания дыхательной системы (ХОБЛ)	0	0	1/23 (4%)	0	0	0,59
Гастроинтестинальные и панкреатобилиарные заболевания (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический холецистит, ЖКБ, хронический панкреатит, ДЖВП, стеатогепатоз)	7/12 (58%)	1/5 (20%)	10/23 (43%)	2/10 (20%)	11/21 (47%)	0,54
Заболевания почек и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, цистит, МКБ)	2/12 (16%)	1/5 (20%)	2/23 (9%)	1/10 (10%)	3/21 (14%)	0,89

3.2. Анализ клинической эффективности неоадьювантной химиотерапии

Частота объективного ответа на неоадьювантную химиотерапию составила 66% (у 47 пациенток из 71). Полный клинический регресс опухоли зарегистрирован у 16 больных (22%), частичный регресс – у 31 (44%), стабилизация – у 17 (24%), прогрессирование заболевания – у 7 (10%).

В зависимости от клинической эффективности неоадьювантной химиотерапии, больные получили в среднем 3,3 курса химиотерапии, медиана 3 курса, диапазон от 1 до 9 курсов (Таблица 11).

Таблица 11 – Число курсов неoadьювантной химиотерапии у больных

Число курсов	Больные раком яичника IIВ-IVВ стадии, носительницы мутации в гене BRCA1, n=71(100%)
1 курс	3 (4%)
2 курса	10 (14%)
3 курса	38 (54%)
4 курса	10 (14%)
5 курсов	3 (4%)
6 курсов	4 (6%)
7 курсов	1 (1,3%)
8 курсов	1 (1,3%)
9 курсов	1 (1,3%)

Исследуемые группы больных однородны и сопоставимы по числу курсов неoadьювантной химиотерапии ($p=0,6$, критерий Краскела-Уоллиса, Рисунок 16).

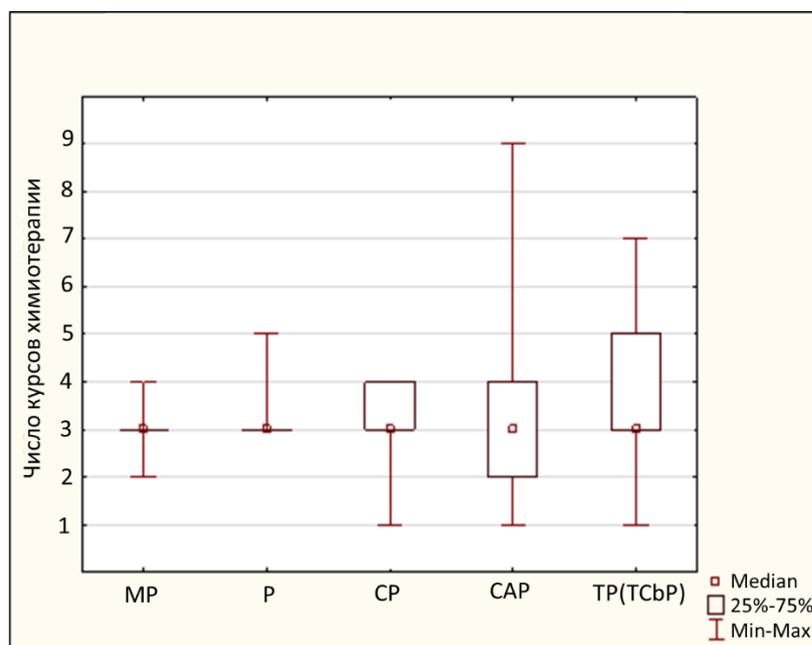


Рисунок 16 – Число курсов неoadьювантной химиотерапии в исследуемых группах

В группах сравнения выявлены значимые различия в клинической

эффективности схем химиотерапии по степени регресса опухоли в процентах ($p=0,001$, критерий Краскела — Уоллиса,) и по критерию RECIST1.1 ($p=0,0009$, критерий Краскела — Уоллиса, Рисунок 17).

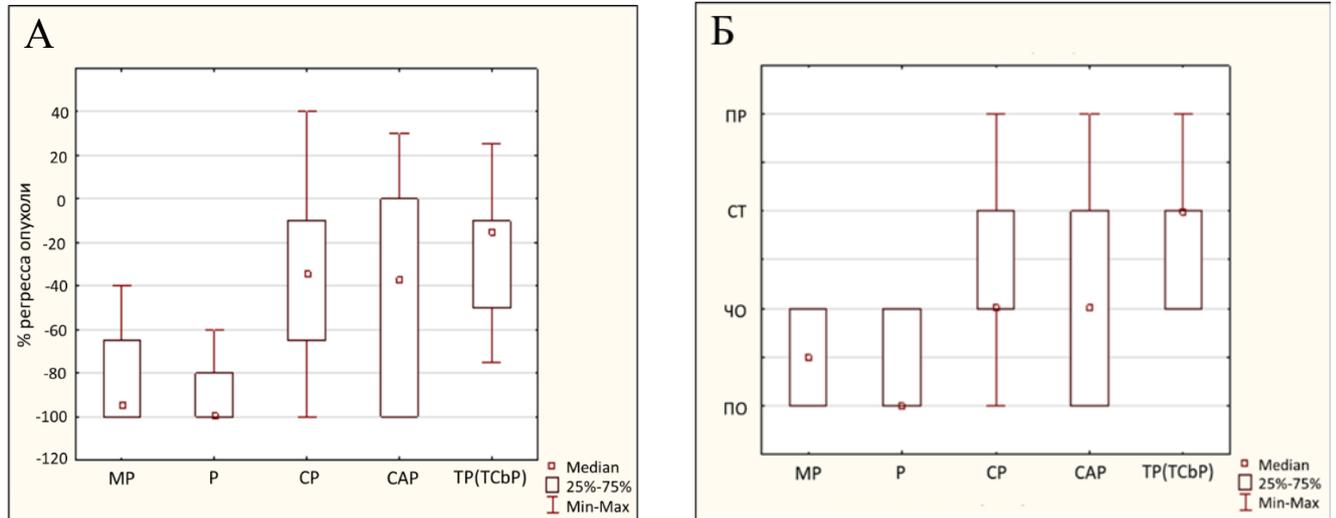


Рисунок 17 – Клиническая эффективность схем химиотерапии по изменению суммы наибольших диаметров целевых очагов в процентах (А), по критерию RECIST1.1 (Б)

В Таблице 12 представлен объективный ответ в группах неoadьювантной химиотерапии.

Таблица 12 – Клиническая эффективность схем химиотерапии

	MP	P	CP	CAP	TP (TCbP)
Полный ответ	6/12 (50%)	3/5 (60%)	4/23 (17,5%)	3/10 (30%)	0
Частичный ответ	6/12 (50%)	2/5 (40%)	12/23 (52%)	3/10 (30%)	8/21 (38%)
Объективный ответ (ПО+ЧО)	12/12 (100%)	5/5 (100%)	16/23 (69,5%)	6/10 (60%)	8/21 (38%)
Стабилизация заболевания	0	0	4/23 (17,5%)	3/10 (30%)	10/21 (48%)
Прогрессирование заболевания	0	0	3/23 (13%)	1/10 (10%)	3/21 (14%)

В группе «МР» объективный ответ зарегистрирован у всех больных (в 100% случаев против 55,5% в группе стандартных схем, $p=0,003$, критерий Фишера). В группах стандартных платиносодержащих схем неoadьювантной химиотерапии частота объективного ответа была ниже, чем в группе «МР», и составила: в группе «САР» 60% ($p=0,03$, критерий Фишера), в группе «ТР(ТСьР)» 38% ($p=0,0002$, критерий Фишера), в группе «СР» 69,5% ($p=0,06$, критерий Фишера). После неoadьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» выявлена наиболее высокая частота полных клинических регрессов опухоли (в 50% наблюдений, $p=0,009$, критерий Фишера) в сравнении с остальными схемами. Только в группе таксансодержащей схемы химиотерапии не наблюдалось полных регрессов опухоли ($p=0,006$, критерий Фишера, Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение клинической эффективности в группах неoadьювантной химиотерапии, значение p (точный двусторонний критерий Фишера)

	МР против СР	МР против САР	МР против ТР(ТСьР)	МР против всех
Полный ответ	0,06	0,4	0,0008	0,009
Объективный ответ	0,07	0,03	0,0002	0,003
	СР против всех	САР против всех	ТР(ТСьР) против всех	МР против всех
Полный ответ	1,0	0,4	0,006	0,009
Объективный ответ	0,6	1,0	0,006	0,003

Проанализирована степень регресса опухоли в зависимости от числа курсов неoadьювантной химиотерапии. Степень регресса оценивали после 2 курсов, 3-4 курсов и 5-9 курсов неoadьювантной химиотерапии (Рисунок 20).

При сравнении степени регресса опухоли после 2 курсов и 3-4 курсов выявлены статистические различия ($p < 0,0001$, критерий Вилкоксона) в значимом регрессе опухоли (снижении медианы суммы целевых очагов в процентах) при проведении 3-4 курсов. При проведении 5-9 курсов неoadъювантной химиотерапии у больных наблюдалось увеличение размеров целевых опухолевых очагов в сравнении с теми, кто получил 3-4 курса химиотерапии ($p=0,043$, критерий Вилкоксона, Рисунок 18).

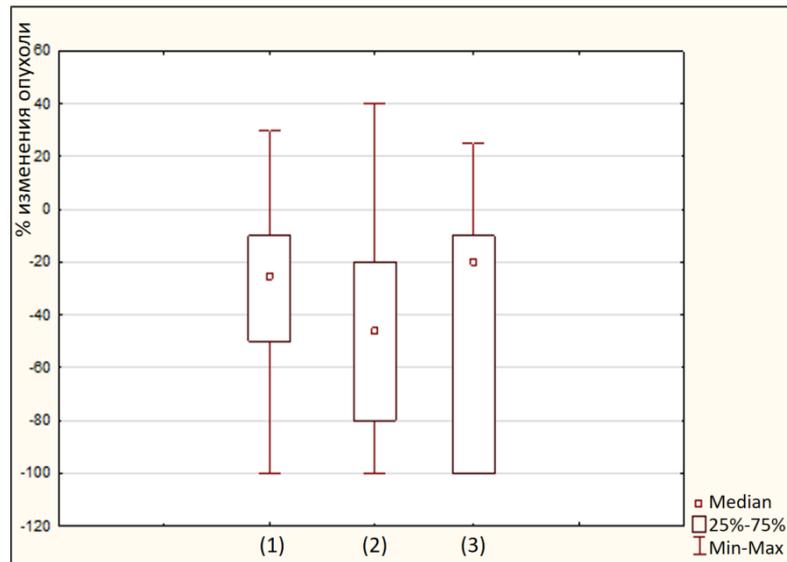
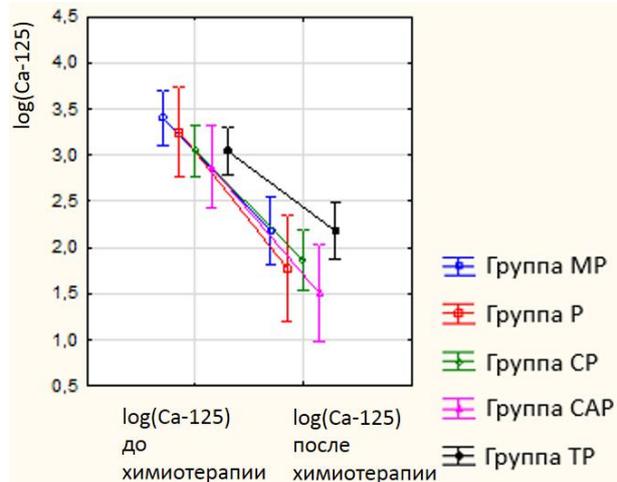


Рисунок 18 – Степень регресса опухоли (изменение медианы сумм целевых опухолевых очагов в процентах): (1) – после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии, (2) – после 3-4 курсов неoadъювантной химиотерапии, (3) – после 5-9 курсов неoadъювантной химиотерапии

В исследовании проанализирована динамика изменения уровня онкомаркера Ca-125 в зависимости от схемы и клинической эффективности (критерий RECIST1.1) неoadъювантной химиотерапии. Так как исходное распределение значений Ca-125 находилось в диапазоне от 37 до 35382 Ед/мл, для применения методов параметрической статистики выполнено логарифмирование, в результате которого значение $\log Ca-125$ имело распределение, приближенное к нормальному. Выявлена высоко значимая динамика изменения уровня

онкомаркера Ca-125 ($p < 0,001$), однако, динамика в группах неoadьювантной химиотерапии ($p=0,13$) и в зависимости от клинического регресса опухоли ($p=0,14$) не различалась (Рисунок 19).

А



Б

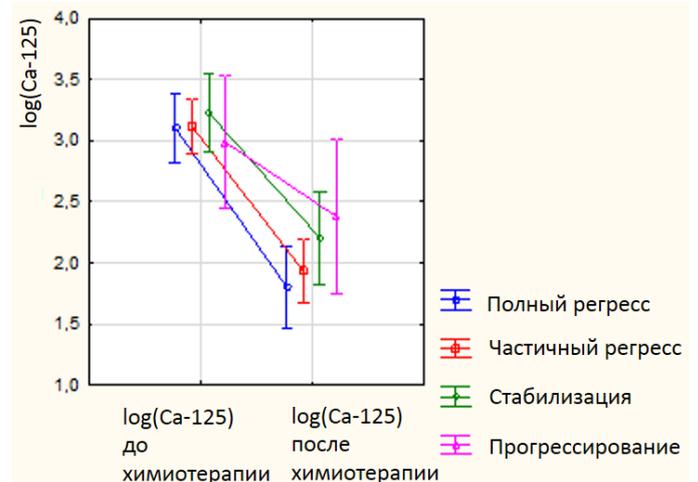


Рисунок 19 – Динамика изменения уровня онкомаркера $\log(\text{Ca-125})$: в группах на фоне неoadьювантной химиотерапии (А), в зависимости от клинического регресса опухоли (Б)

3.3. Анализ результатов хирургического лечения

Оптимальные циторедуктивные операции выполнены у 47 пациенток (66%) из 71, неоптимальные – у 18 пациенток (25%), у 6 пациенток (9%) хирургическое лечение не выполнено (Рисунок 20, Таблица 14).

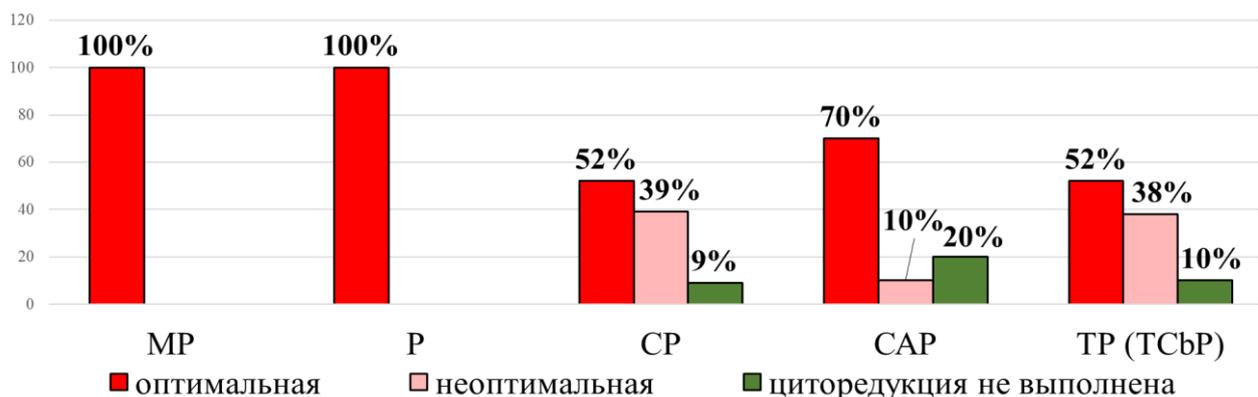


Рисунок 20 – Циторедуктивные операции в исследуемых группах

Таблица 14 – Циторедуктивные операции в исследуемых группах

	MP	P	CP	CAP	TP(ТСьP)
Оптимальная циторедукция	12/12	5/5	12/23	7/10	11/21
Неоптимальная циторедукция	0	0	9/23	1/10	8/21
Циторедукция не выполнена	0	0	2/23	2/10	2/21

Циторедуктивные операции различных объемов выполнены у 65 больных: гистераднексэктомия с оментэктомией – 43 (66%), двусторонняя аднексэктомия с оментэктомией – 7 (11%), гистераднексэктомия с оментэктомией и лимфаденэктомией (тазовой /и параортальной) – 7 (11%), гистераднексэктомия – 1 (1,5%), оментэктомия – 1 (1,5%), двусторонняя аднексэктомия – 2 (3%), гистераднексэктомия с оментэктомией и низкой передней резекцией прямой кишки – 1 (4,5%), гистераднексэктомия с оментэктомией и аппендэктомией – 1 (1,5%), гистераднексэктомия с оментэктомией и резекцией тонкой кишки – 1 (1,5%), задняя надлеваторная экзентерация малого таза с оментэктомией - 1 (1,5%).

У 4 пациенток (6%) выполнены комбинированные хирургические вмешательства, у 61 пациентки (94%) – типовые (Рисунок 21, Таблица 15).

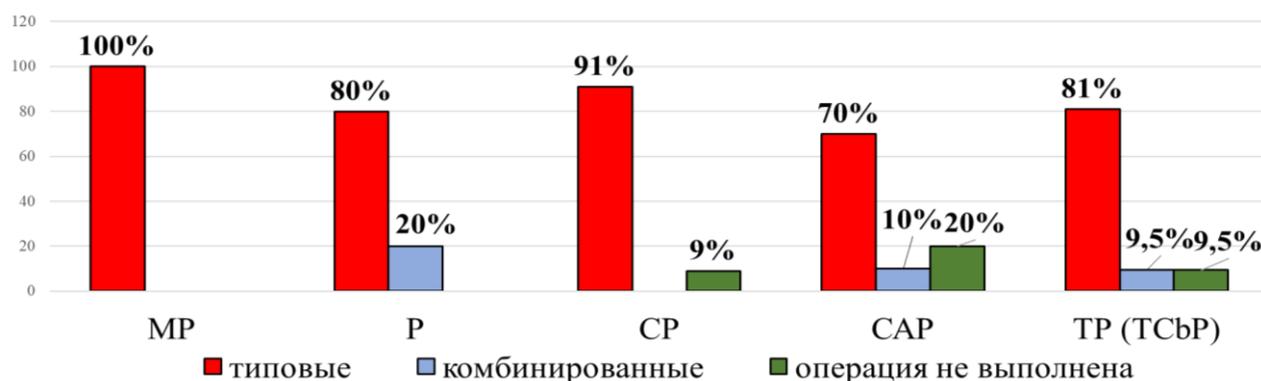


Рисунок 21 – Типовые и комбинированные хирургические вмешательства

Таблица 15 – Типовые и комбинированные хирургические вмешательства

	MP	P	CP	CAP	TP(ТСbP)
Типовые	12/12	4/5	21/23	7/10	17/21
Комбинированные	0	1/5	0/23	1/10	2/21
Операция не выполнена	0	0/5	2/23	2/10	2/21

После неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» оптимальные циторедуктивные операции выполнены у всех больных (в 100% случаев против 55,5% в группе стандартных схем, $p=0,003$, критерий Фишера, Таблица 16). В группах после стандартных схем химиотерапии частота оптимальных циторедуктивных операций была ниже и составила: в группе «TP(ТСbP)» 52% ($p=0,005$, критерий Фишера), в группе «CAP» 70% ($p=0,07$, критерий Фишера), в группе «CP» 52% ($p=0,006$, критерий Фишера).

Таблица 16 – Сравнение частоты оптимальных циторедуктивных операций в исследуемых группах, значение p (точный двусторонний критерий Фишера)

	MP против CP	MP против CAP	MP против TP(ТСbP)	MP против всех
Оптимальная циторедуктивная операция, p	0,006	0,07	0,005	0,003
	CP против всех	CAP против всех	TP(ТСbP) против всех	MP против всех
Оптимальная циторедуктивная операция, p	0,2	0,7	0,3	0,003

Проанализировано число курсов неоадьювантной химиотерапии у больных с оптимальной циторедукцией, неоптимальной циторедукцией, и у пациенток, кому хирургическое лечение не выполнено. Выявлено, что группы циторедуктивных вмешательств не различались по количеству курсов неоадьювантной химиотерапии ($p=0,87$, критерий Краскела-Уоллиса). Во всех группах медиана составила 3 курса химиотерапии (Рисунок 22)

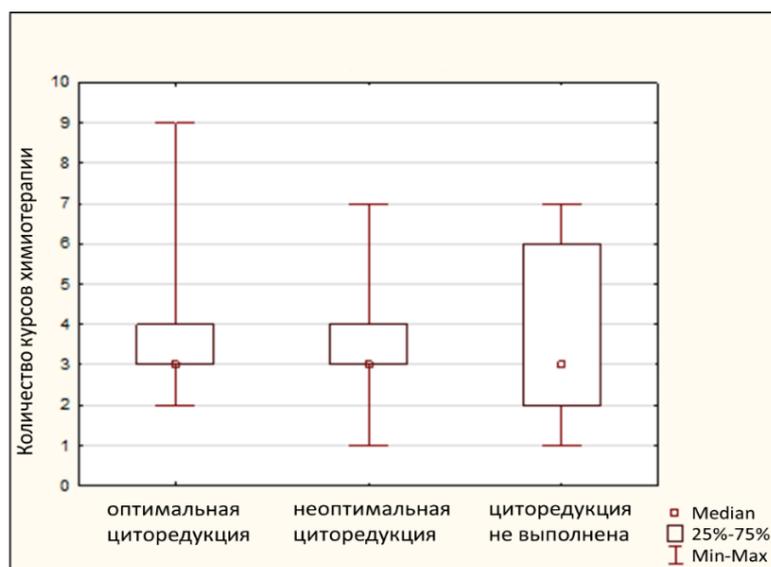


Рисунок 22 – Число курсов химиотерапии в группах циторедуктивных операций

После оптимальной циторедуктивной операции больным проводили адъювантную химиотерапию по прежней схеме, у 1 из 47 больных выполнена смена линии терапии. В среднем пациентки получили $3,2 \pm 1,3$ курса. После неоптимальной циторедуктивной операции больным проводили химиотерапию по прежней схеме, у 2 из 18 больных выполнена смена линии терапии. В среднем пациентки получили $4,3 \pm 2,1$ курса. Неоперированные больные были переведены на вторую линию химиотерапии.

3.4. Анализ степени патоморфологического регресса опухоли

Степень морфологического регресса опухоли оценена у 57 пациенток из 71 (Таблица 17). У 6 больных хирургическое лечение не выполнено, стекла-препараты и блоки 8 пациенток были возвращены по запросу в связи с продолжением лечения в других учреждениях.

При морфологическом исследовании у всех больных опухоль представлена high grade серозной карциномой яичника.

Таблица 17 – Число случаев, оцененных по шкале S. Bohm

Группа	MP (n=12)	P (n=5)	CP (n=23)	CAP (n=10)	TP (TCbP) (n=21)
Патоморфологический регресс опухоли в яичнике					
Образцы, доступные для оценки	12/12 (100%)	5/5 (100%)	18/23 (78%)	7/10 (70%)	14/21 (67%)
Яичник не удален	0	0	2/23(9%)	2/10(20%)	3/21(14%)
Отсутствие образцов в архиве	0	0	3/23(13%)	1/10(10%)	4/21(19%)
Степень регресса					
1 (незначительный)	0	1/5(20%)	4/18(22%)	0	7/14(50%)
2 (умеренный)	9/12(75%)	2/5(40%)	8/18(45%)	5/7(71%)	6/14(43%)
3(выраженный: полный и/или почти полный)	3/12(25%)	2/5(40%)	6/18(33%)	2/7(29%)	1/14(7%)
Полный регресс	3/12(25%)	0	0	0	0
Патоморфологический регресс метастазов в большом сальнике					
Образцы, доступные для оценки	12/12 (100%)	5/5 (100%)	16/23 (70%)	7/10 (70%)	15/21 (71%)
Сальник не удален	0	0	4/23 (17%)	2/10(20%)	2/21(10%)
Отсутствие образцов в архиве	0	0	3/23 (13%)	1/10(10%)	4/21(19%)
Степень регресса					
1 (незначительный)	1/12(8%)	1/5(20%)	1/16(6%)	0	6/15(40%)
2 (умеренный)	6/12(50%)	2/5(40%)	9/16(56%)	3/7(43%)	6/15(40%)
3(выраженный: полный и/или почти полный)	5/12(42%)	2/5(40%)	6/16(38%)	4/7(57%)	3/15(20%)
Полный регресс	4/12(33%)	2/5 (40%)	4/16(25%)	2/7(29%)	1/15(7%)

Оценка морфологического регресса опухоли в яичнике. На Рисунке 23 представлена степень морфологического регресса опухоли в яичнике в исследуемых группах.

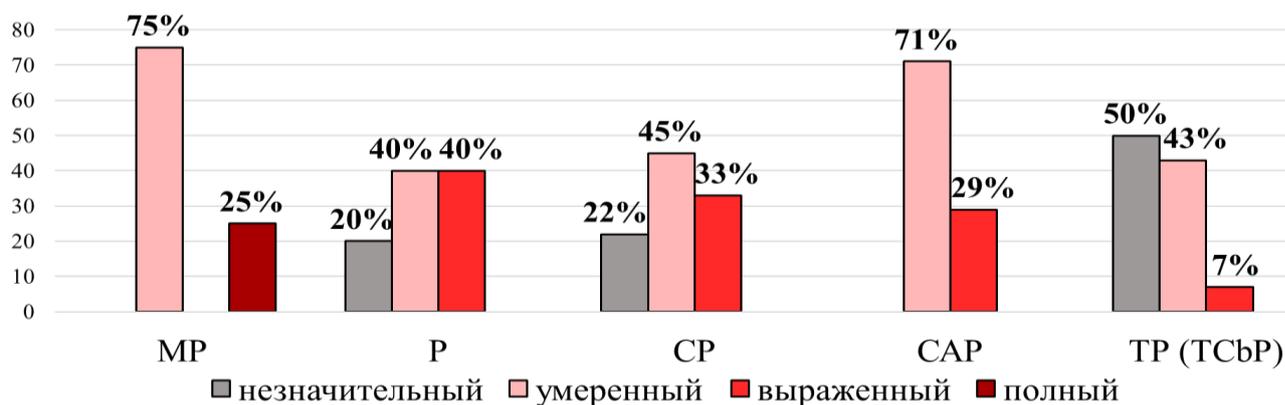


Рисунок 23 – Степень морфологического регресса опухоли в яичнике

Полный патоморфоз опухоли в яичнике наблюдался только в группе больных после неoadъювантной химиотерапии по схеме «MP» (у 3 из 12 больных, в 25% случаев, $p=0,01$, критерий Фишера). На Рисунке 24 представлены микропрепараты полного регресса опухоли. В группе «MP» у всех больных (12/12, в 100% случаев, $p=0,04$, критерий Фишера) морфологический регресс опухоли представлен как полный, выраженный или умеренный в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами (Рисунок 25, Рисунок 26).

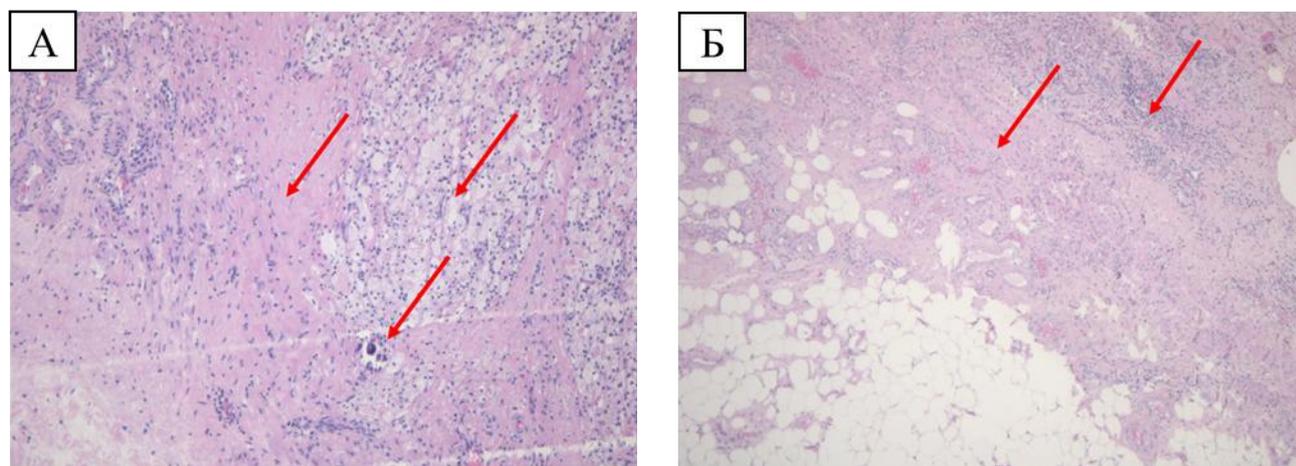


Рисунок 24 – Полный патоморфологический регресс опухоли в яичнике (А), метастазов в большом сальнике (Б), окраска гематоксилином и эозином: А – Яичник, увеличение $\times 100$, поля фиброза, пенистые макрофаги, отложение кальция, отсутствие атипических клеток; Б – Большой сальник, увеличение $\times 50$, поля фиброза, пенистые макрофаги, отсутствие атипических клеток

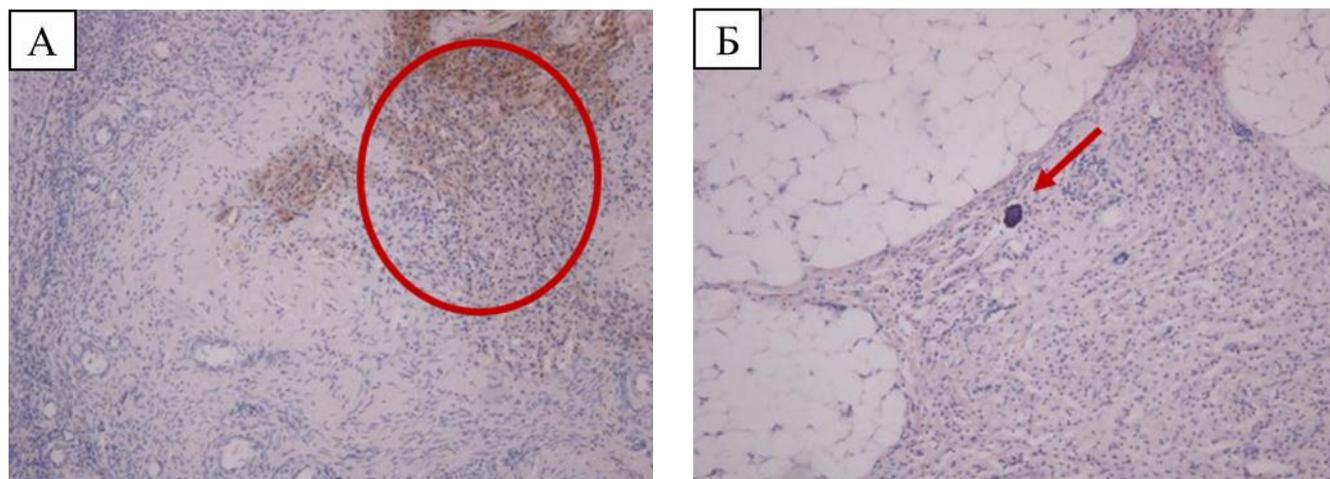


Рисунок 25 – Выраженный патоморфологический регресс опухоли в яичнике (А), метастазов в большом сальнике (Б), окраска гематоксилином и эозином: А – Яичник, high-grade серозная карцинома увеличение x100, макрофаги; Б – Большой сальник, увеличение x100, псаммомное тельце

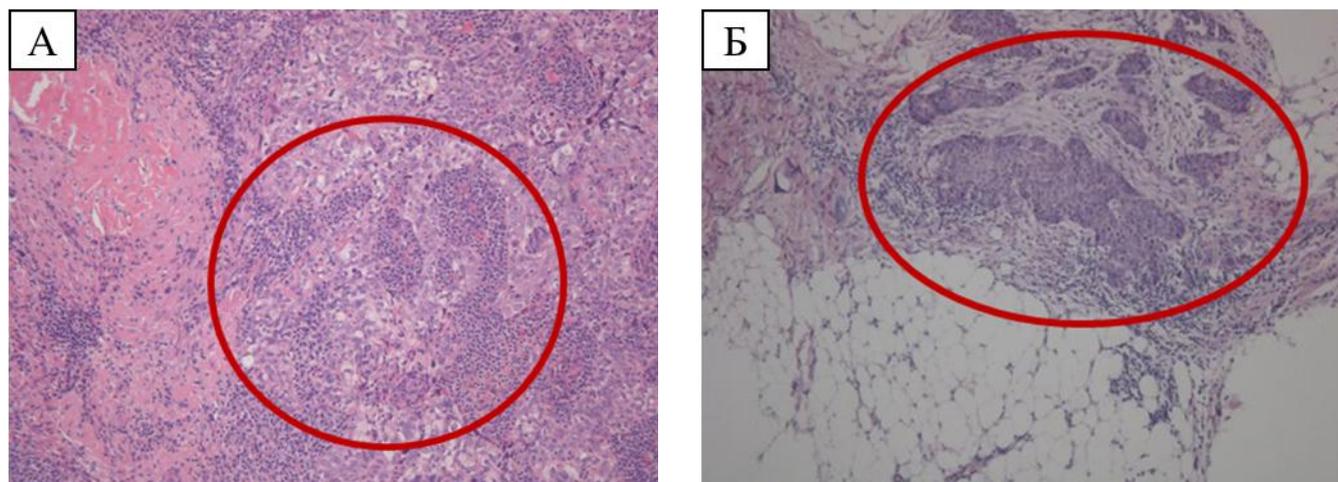


Рисунок 26 – Умеренный патоморфологический регресс опухоли в яичнике (А), метастазов в большом сальнике (Б), окраска гематоксилином и эозином: А – Яичник, high-grade серозная карцинома, увеличение x400, фиброз, воспаление, поля опухолевых клеток; Б – Метастазы high-grade серозной карциномы яичника в большом сальнике, увеличение x100, умеренная десмопластическая и воспалительная реакция

В группе таксансодержащей схемы химиотерапии установлена наиболее высокая частота незначительных регрессов опухоли в яичнике (у 7 из 14 больных, в 50% случаев, $p=0,005$, критерий Фишера, Рисунок 27).

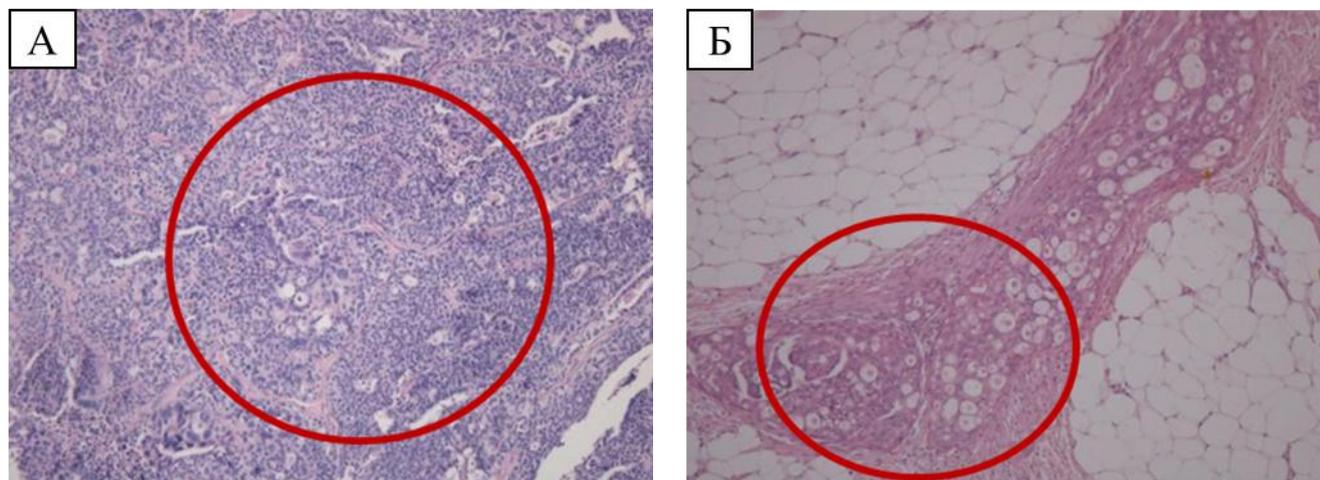


Рисунок 27 – Незначительный патоморфологический регресс опухоли яичнике (А), метастазов в большом сальнике (Б), окраска гематоксилином и эозином: А – Яичник, high-grade серозная карцинома, увеличение $\times 50$, все поле заполнено опухолевыми клетками; Б – Метастазы high-grade серозной карциномы яичника в большом сальнике, увеличение $\times 100$, отсутствие десмопластической и воспалительной реакции

Не выявлено статистически достоверных различий в группах «СР» ($p=1,0$, критерий Фишера) и «САР» ($p=0,3$, критерий Фишера) в частоте выраженных и умеренных патоморфологических регрессов опухоли в яичнике.

В таблице 18 представлен уровень достоверности (p) при сравнении степени патоморфологического регресса опухоли в яичнике в исследуемых группах.

Таблица 18 – Сравнение частоты морфологического регресса в яичнике в исследуемых группах, значение p (точный двусторонний критерий Фишера)

	MP против CP	MP против CAP	MP против TP (ТСbP)	MP против всех
Полный патоморфоз	0,05	0,3	0,08	0,01
Незначительный патоморфоз	0,1	1,0	0,006	0,04
	CP против всех	CAP против всех	TP (ТСbP) против всех	MP против всех
Полный патоморфоз	0,5	1,0	0,6	0,01
Незначительный патоморфоз	1,0	0,3	0,005	0,04

Оценка морфологического регресса метастазов в большом сальнике. При сравнении частоты полных патоморфозов достоверных различий в группах не выявлено (Рисунок 28, Таблица 19). Однако, в группе «TP (ТСbP)» зарегистрирована высокая частота незначительных регрессов при сравнении с остальными группами (в 40% случаев, у 6 из 15 больных, $p=0,006$, критерий Фишера). В таблице 19 представлен уровень достоверности (p) при сравнении степени морфологического регресса метастазов в большом сальнике.

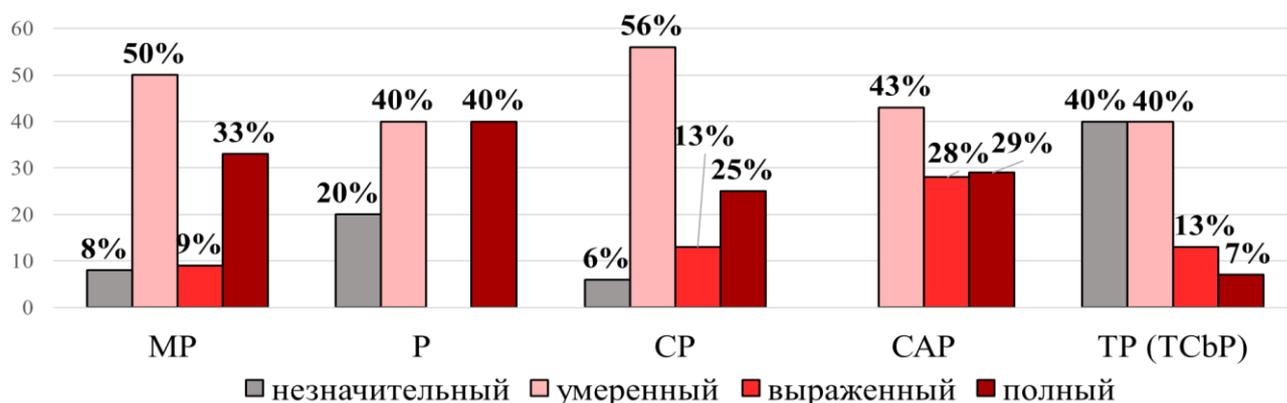


Рисунок 28 – Степень морфологического регресса метастазов в большом сальнике

Таблица 19 – Сравнение частоты морфологического регресса метастазов в большом сальнике в исследуемых группах, значение p (точный двусторонний критерий Фишера)

	MP против CP	MP против CAP	MP против TP(ТСbP)	MP против всех
Полный патоморфоз	0,7	1,0	0,14	0,4
Незначительный патоморфоз	1,0	1,0	0,09	0,6
	CP против всех	CAP против всех	TP(ТСbP) против всех	MP против всех
Полный патоморфоз	0,7	0,6	0,1	0,4
Незначительный патоморфоз	0,4	0,6	0,006	0,6

Коэффициент корреляции между степенью морфологического регресса опухоли в яичнике и метастазов в большом сальнике составил $r=0,58$ (коэффициент линейной корреляции Пирсона). Полный патоморфологический регресс первичной опухоли и метастазов в большом сальнике зарегистрирован только в группе «MP» (у 2 из 12 больных, 16,6%) в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами ($p=0,03$, критерий Фишера).

В исследовании установлено, что количество курсов неoadъювантной химиотерапии не влияет на степень патоморфологического регресса в яичнике ($p=0,36$, критерий Манна-Уитни) и большом сальнике ($p=0,99$, критерий Манна-Уитни). У больных с незначительным регрессом опухоли в сравнении с теми, у кого наблюдался умеренный и выраженный регресс опухоли, медиана составила 3 курса химиотерапии (Рисунок 29).

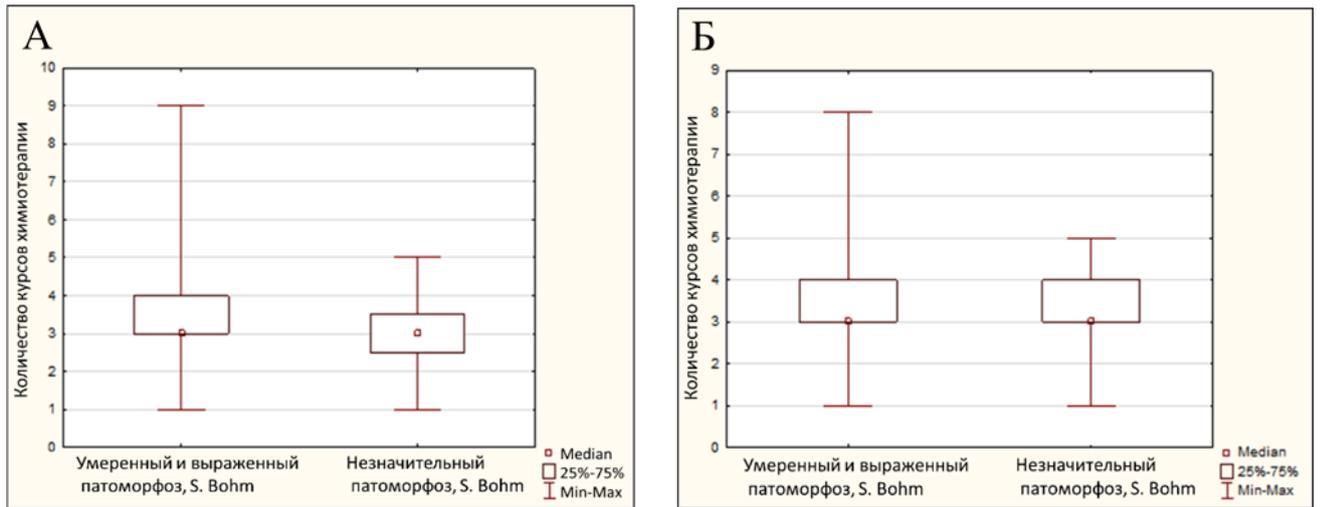


Рисунок 29 – Число курсов химиотерапии у больных с незначительным регрессом опухоли и у больных с умеренным и выраженным регрессом опухоли в яичнике (А) и большом сальнике (Б)

3.5. Анализ токсичности схем неoadьювантной химиотерапии

В группе «цисплатин и митомицин» оценена токсичность 35 курсов неoadьювантной химиотерапии у 12 больных. Гематологическая токсичность была умеренно выраженной и обратимой, в большинстве случаев проявлялась в виде анемии и лейкопении 1 и 2 степени (Рисунок 30).

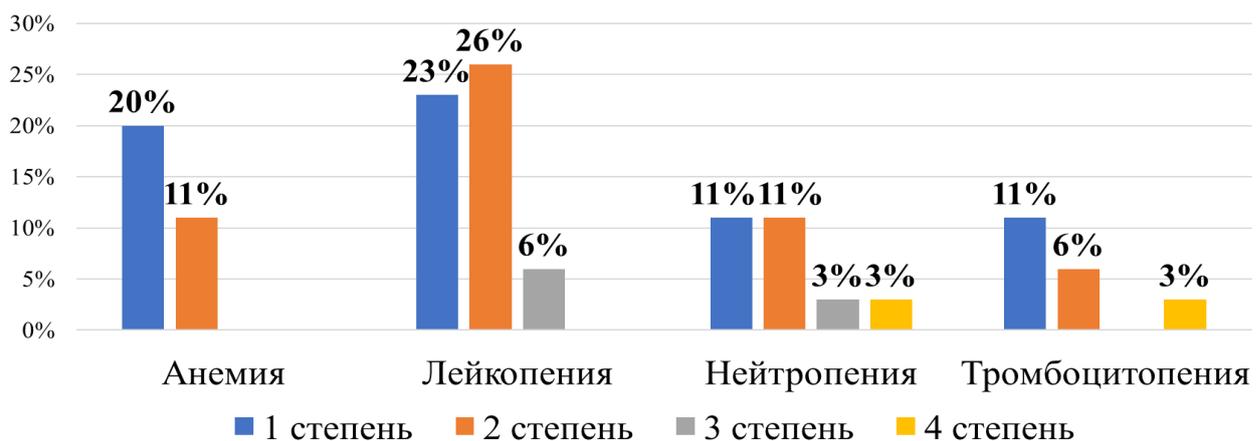


Рисунок 30 – Гематологическая токсичность по числу курсов неoadьювантной химиотерапии в группе «MP» (n=35)

Тромбоцитопения 4 степени зарегистрирована у 8,3% больных на 3% курсов химиотерапии. В случае тромбоцитопении 4 степени выполнена трансфузия 3 доз тромбоконцентрата. Нейтропения 3-4 степени была выявлена у 16,6% больных на 6% курсов химиотерапии. Ни один курс химиотерапии не осложнился развитием фебрильной нейтропении. Лейкопения 3 степени также наблюдалась у 16,6% больных на 6% курсов химиотерапии.

Негематологическая токсичность в основном была представлена эметогенной токсичностью 1 и 2 степени (Рисунок 31). Рвота 3 степени выявлена у 8,3% больных на 3% курсов химиотерапии.

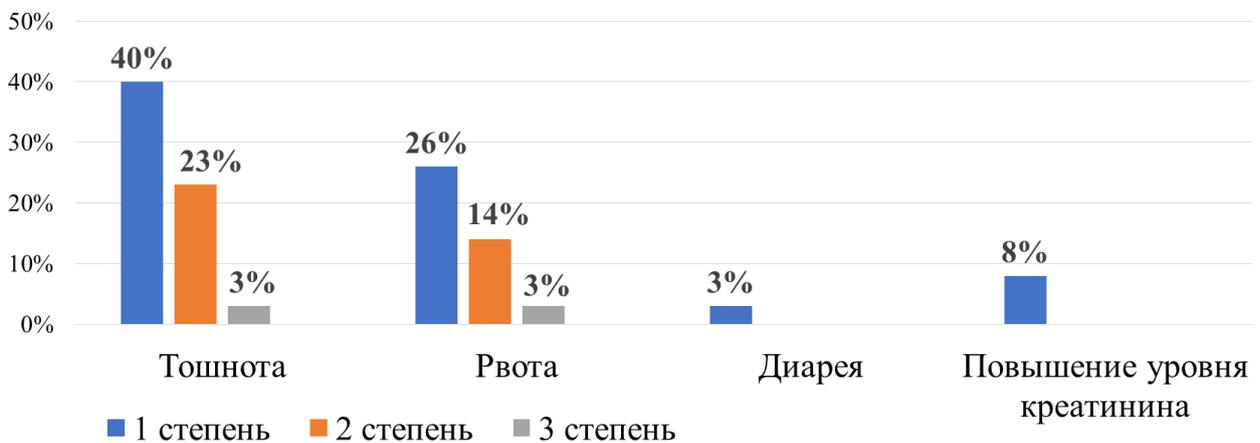


Рисунок 31 – Негематологическая токсичность по числу курсов неoadьювантной химиотерапии в группе «МР» (n=35)

Выполнен сравнительный анализ токсичности по числу курсов неoadьювантной химиотерапии. В группах стандартных схем платиносодержащей химиотерапии оценили 172 курса: в группе «ТР (ТСьР)» – 69, «СР» – 68, «САР» – 18, «Р» – 17.

При анализе случаев гематологической токсичности не выявлено статистически значимых различий в группе «МР» в сравнении со стандартными схемами химиотерапии ($p > 0,05$, критерий Фишера, Рисунок 32, Таблица 20).

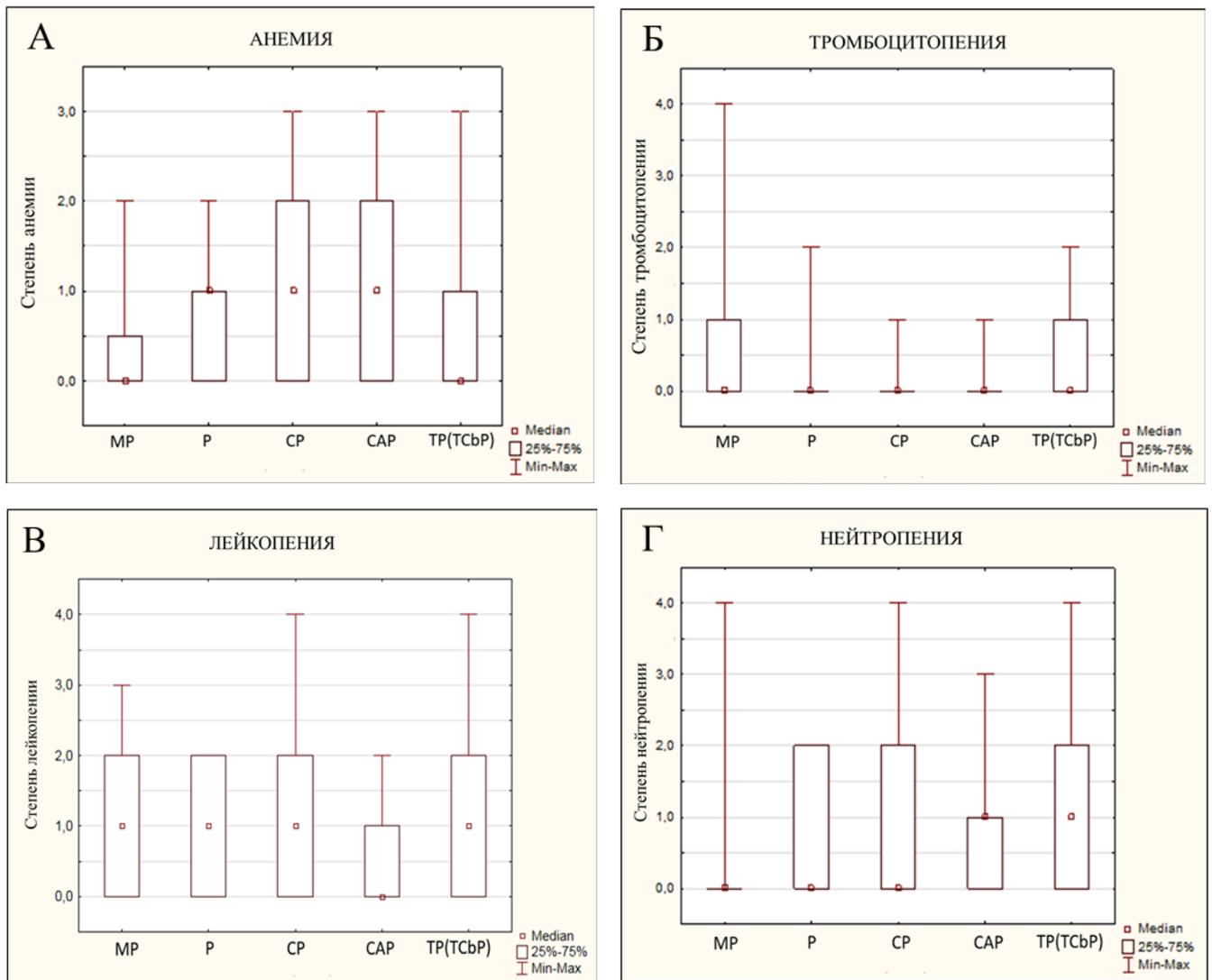


Рисунок 32 – Сравнительный анализ гематологической токсичности в исследуемых группах по числу курсов химиотерапии: анемия (А), тромбоцитопения (Б), лейкопения (В), нейтропения (Г)

В Таблице 21 представлен сравнительный анализ негематологической токсичности. При анализе частоты эметогенной токсичности разных степеней ($p > 0,05$, критерий Фишера), частоты диареи ($p = 0,06$, критерий Фишера) значимые различия между группой «MP» в сравнении со стандартными платиносодержащими режимами также не выявлены.

Таблица 20 – Сравнительный анализ гематологической токсичности по числу курсов химиотерапии в исследуемых группах

	MP абс. (%)	TP (TCbP) абс. (%)	CP абс. (%)	CAP абс. (%)	P абс. (%)	<i>p</i> *
Число курсов химиотерапии	35(100%)	69(100%)	68(100%)	18(100%)	17(100%)	
Анемия						
1 степень	7/35(20%)	14/69(20%)	32/68(47%)	7/18(40%)	5/17(29%)	0,2
2 степень	4/35(11%)	7/69(10%)	17/68(25%)	4/18(22%)	1/17(6%)	0,6
3 степень	0	3/69(4%)	1/68(1%)	1/18(6%)	0	0,6
4 степень	0	0	0	0	0	-
Лейкопения						
1 степень	8/35(23%)	22/69(32%)	20/68(29%)	5/18(28%)	7/17(41%)	0,4
2 степень	9/35(26%)	15/69(22%)	11/68(16%)	2/18(11%)	5/17(29%)	0,4
3 степень	2/35(6%)	4/69(6%)	6/68(9%)	0	0	1,0
4 степень	0	1/69(1%)	2/68(3%)	0	0	1,0
Нейтропения						
1 степень	4/35(11%)	18/69(26%)	11/68(16%)	5/18(28%)	1/17(6%)	0,3
2 степень	4/35(11%)	15/69(22%)	9/68(13%)	2/18(11%)	4/17(23%)	0,5
3 степень	1/35(3%)	6/69(9%)	4/68(6%)	1/18(6%)	0	0,7
4 степень	1/35(3%)	2/69(3%)	7/68(10%)	0	0	1,0
Тромбоцитопения						
1 степень	4/35(11%)	15/69(22%)	9/68(13%)	2/18(11%)	1/17(6%)	0,6
2 степень	2/35(6%)	7/69(10%)	0	0	1/17(6%)	0,7
3 степень	0	0	0	0	0	-
4 степень	1/35(3%)	0	0	0	0	0,2

*сравнение токсичности в группе «MP» против стандартных схем химиотерапии суммарно, *p*-уровень (точный двусторонний критерий Фишера)

При сопоставлении гепатотоксичности в группе «цисплатин и митомицин» со стандартными схемами не выявлены статистические различия в повышении уровня ЩФ ($p=0,08$, критерий Фишера), билирубина ($p >0,05$, критерий Фишера), ЛДГ ($p=0,1$, критерий Фишера). В группе «MP» не выявлено случаев повышения уровня АЛТ и АСТ. При сравнительном анализе нефротоксичности различий в группах неoadъювантной химиотерапии не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 21 – Сравнительный анализ негематологической токсичности по числу курсов химиотерапии в исследуемых группах

	MP абс. (%)	TP (ТСьР) абс. (%)	CP абс. (%)	САР абс. (%)	P абс. (%)	p*
Число курсов химиотерапии	35(100%)	69(100%)	68(100%)	18(100%)	17(100%)	
Тошнота						
1 степень	14/35(40%)	23/69(33%)	24/68(35%)	7/18(38%)	7/17(41%)	0,7
2 степень	8/35(23%)	10/69(15%)	12/68(17%)	5/18(17%)	3/17(18%)	0,5
3 степень	1/35(3%)	0	2/68(3%)	2/18(11%)	1/17(6%)	1,0
Рвота						
1 степень	9/35(26%)	13/69(19%)	14/68(21%)	7/18(38%)	4/17(24%)	0,7
2 степень	5/35(14%)	6/69(8%)	9/68(13%)	4/18(22%)	2/17(12%)	0,8
3 степень	1/35(3%)	0	3/68(5%)	2/18(11%)	1/17(6%)	1,0
Диарея						
1 степени	3/35(9%)	3/69(4%)	0	0	0	0,06
Повышение АЛТ						
1 степень	0	10/69(14%)	11/68(10%)	2/18(11%)	1/17(6%)	0,02
2 степень	0	2/69(2,8%)	0	0	0	1,0
Повышение АСТ						
1 степень	0	6/69(8,6%)	4/68(5,8%)	1/18(5,5%)	1/17(6%)	0,2
2 степень	0	1/69(1,4%)	0	0	0	1,0
Повышение ЩФ 1 степени	0	5/69(7%)	6/68(9%)	4/18(22%)	0	0,08
Повышение билирубина						
1 степень	0	5/69(7%)	4/68(6%)	0	0	0,4
2 степень	0	0	3/68(4%)	0	0	1,0
Повышение ЛДГ 1 степени	0	9/69(13%)	4/68(6%)	0	0	0,1
Повышение креатинина						
1 степень	3/35(8%)	13/69(18%)	20/68(29%)	3/18(17%)	4/17(23%)	0,06
2 степень	0	2/69(3%)	0	0	0	1,0
Аллергические реакции	0	5/69(7%)	0	0	0	0,6

*сравнение токсичности в группе «MP» против стандартных схем химиотерапии суммарно, p-уровень (точный двусторонний критерий Фишера)

Выполнен сравнительный анализ токсичности в исследуемых группах по числу больных. Токсичность неоадьювантной химиотерапии оценена у 64 пациенток из 71. При сравнительном анализе гематологической и негематологической токсичности 3-4 степени у больных в группе «цисплатин и митомицин» со стандартными платиносодержащими схемами статистических различий не выявлено (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительный анализ токсичности 3-4 степени по числу больных в группах неоадьювантной химиотерапии

	MP абс. (%)	TP (ТСьР) абс. (%)	CP абс. (%)	САР абс. (%)	P абс. (%)	p*
Число больных	12(100%)	19(100%)	21(100%)	7(100%)	5(100%)	
Гематологическая токсичность						
Анемия						
3 степень	0	1/19(5%)	1/21(4,8%)	1/7(14%)	0	1,0
4 степень	0	0	0	0	0	-
Лейкопения						
3 степень	2/12(16,6%)	3/19(15%)	4/21(19%)	0	0	0,6
4 степень	0	1/19(5%)	1/21(4,8%)	0	0	1,0
Нейтропения						
3 степень	1/12(8,3%)	4/19(21%)	4/21(19%)	1/7(14%)	0	0,7
4 степень	1/12(8,3%)	1/19(5%)	4/21(19%)	0	0	1,0
Тромбоцитопения						
3 степень	0	0	0	0	0	-
4 степень	1/12(8,3%)	0	0	0	0	1,0
Негематологическая токсичность						
Тошнота						
3 степени	1/12(8,3%)	0	2/21(9,5%)	2/7(28%)	1/5(20%)	1,0
Рвота						
3 степени	1/12(8,3%)	0	2/21(9,5%)	2/7(28%)	1/5(20%)	1,0

*сравнение токсичности в группе «MP» против стандартных схем химиотерапии суммарно, p-уровень (точный двусторонний критерий Фишера)

В исследуемых группах проанализированы случаи изменения режима введения цитостатиков (удлинение интервалов между введениями более 28 дней и редукции дозы химиопрепаратов). Изменения в схеме введения препаратов выявлены у 17 (24%) пациенток из 71. Статистически достоверные различия установлены только в группе «СР» в сравнении с остальными группами в большей частоте изменений в схеме химиотерапии (у 9 из 23 больных, 39%, $p=0,03$, точный двусторонний критерий Фишера). В Таблице 23 представлены параметры изменения в схеме введения химиопрепаратов.

Таблица 23 – Изменения в схеме проведения химиотерапии

	MP	P	CP	CAP	TP (TCbP)
Редукция дозы цитостатиков	0/12 (0%)	0/5 (0%)	1/23 (4%)	1/10 (10%)	0/21(0%)
Удлинение интервалов между введениями более 28 дней	1/12 (8%)	0	8/23 (35%)	0	6/21 (29%)
Изменения в схеме введения цитостатиков	1/12 (8%)	0	9/23 (39%)	1/10 (10%)	6/21 (29%)
<i>p-уровень</i> (точный двусторонний критерий Фишера)	0,3	-	0,03	0,4	0,5

Описание клинического случая

Пациентка Л., 62 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с жалобами на боли в брюшной полости, увеличение живота в объеме, слабость, снижение массы тела на 5 кг за последний месяц. В анамнезе три беременности, одни роды. У пациентки отягощенный семейный онкологический анамнез: у матери диагностирован РЯ в 54 года, у родной тети – РМЖ в 52 года.

При ректовагинальном обследовании в малом тазу определялся плотный, малоподвижный конгломерат, состоящий из тела матки и придатков общим размером 20 см в диаметре. Уровень Ca-125 - 2118 Ед/мл. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене BRCA1 с.4034delA.

По данным МРТ малого таза с контрастированием: в полости малого таза, вдоль брюшины определялись множественные неорганные кистозно-солидные стелющиеся импланты, в опухолевый конгломерат вовлечены тело и шейка матки, верхняя стенка мочевого пузыря, параректальная клетчатка, прилежащие отделы прямой кишки, прилежащие петли тонкой кишки, на этом фоне яичники четко не дифференцировались, большой сальник уплотнен, опухолевые массы интенсивно и гетерогенно накапливали контраст (Рисунок 33). По данным КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием, ФГДС, ФКС, ММГ патологические изменения не выявлены.

Установлен клинический диагноз рак яичников IIIС стадии (сТ3сNхM0). Для оценки возможности выполнения первичной циторедуктивной операции выполнена диагностическая лапароскопия. Интраоперационно в малом тазу определялся опухолевый конгломерат, вовлекающий тело матки, прилежащие отделы тонкой и толстой кишки, множественные очаги канцероматоза по париетальной и висцеральной брюшине, большой сальник инфильтрирован. На данном этапе выполнить первичную циторедуктивную операцию в оптимальном объеме не представлялось возможным, выполнена биопсия опухоли.

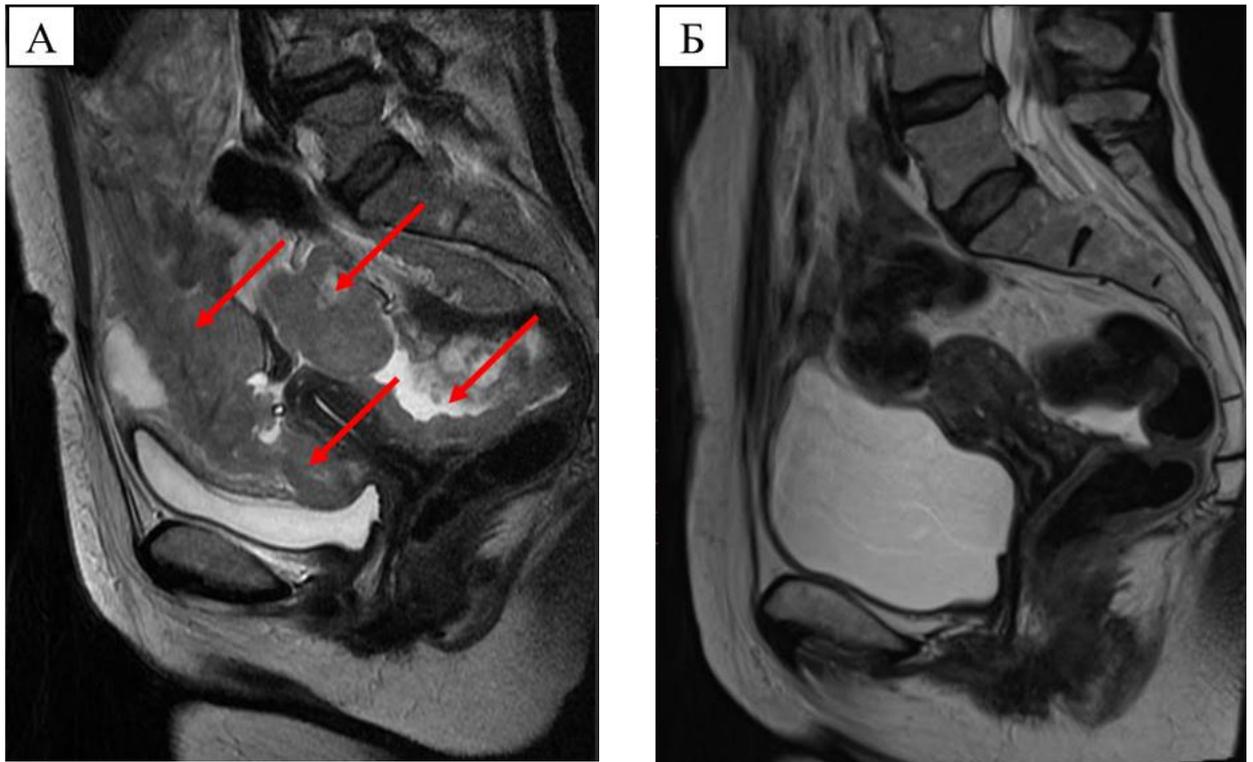


Рисунок 33 – МРТ малого таза с контрастом: до начала лечения (А), после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии по схеме «МР» (Б)

При морфологическом исследовании опухоль представлена high grade серозной карциномой яичника. Пациентке проведено 3 курса химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» с интервалом в 3 недели. Больная перенесла удовлетворительно. На фоне терапии зарегистрирована гематологическая и гастроинтестинальная токсичность. Гематологическая токсичность была умеренно выраженной и обратимой: после 2-го курса химиотерапии выявлена анемия 2 степени, лейкопения и нейтропения 2 степени. Гастроинтестинальная токсичность представлена тошнотой 2 степени и рвотой 1 степени.

При контрольном обследовании по данным лучевых методов зарегистрирован полный клинический регресс опухоли (Рисунок 33). Уровень онкомаркера Ca-125 составил 38 Ед/мл. Выполнена интервальная циторедуктивная операция. Интраоперационно данных за перитонеальный и висцеральный канцероматоз не выявлено, яичник не увеличен, визуально не изменены, большой сальник не изменен (Рисунок 34).

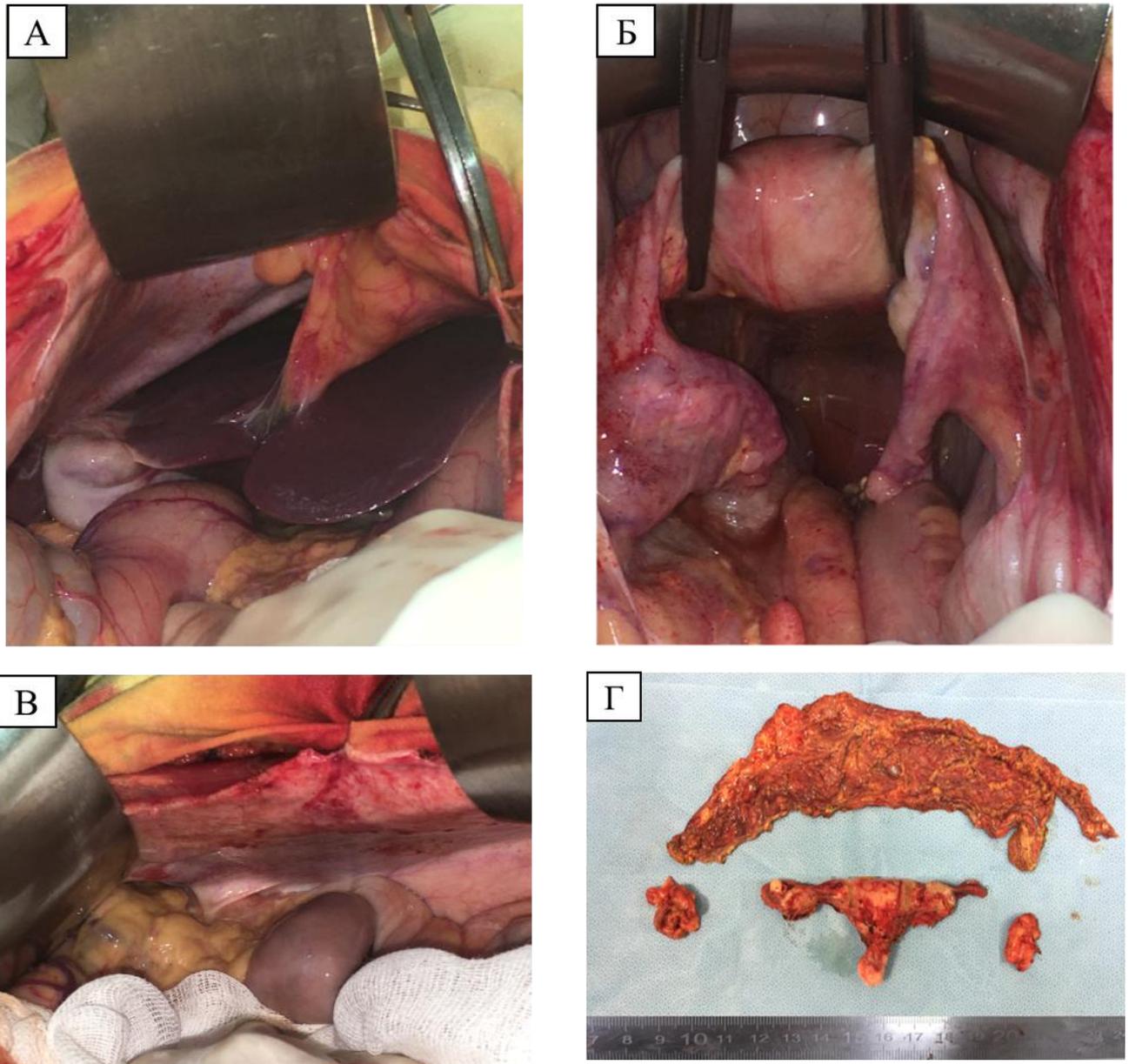


Рисунок 34 – Интраоперационно: поддиафрагмальное пространство (А), малый таз (Б), левый фланг брюшной полости (B), макропрепарат (Г)

Хирургическое лечение выполнено в оптимальном объеме: экстирпация матки с придатками, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия, оментэктомия (Рисунок 35). После хирургического лечения уровень Ca-125 составил 27 Ед/мл. При морфологическом исследовании выявлен полный морфологический регресс опухоли (Рисунок 24). На данный момент период наблюдения за пациенткой составил 18 месяцев. Данных за прогрессирование заболевания не выявлено.

3.6. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения

Показатели безрецидивного периода проанализированы у 59 пациенток из 71. Рецидив заболевания зарегистрирован у 49 больных (Рисунок 35). Медиана наблюдения составила 11,5 мес. (от 1 до 81 мес.). У 50% больных рецидив выявлен в сроки до 12,4 мес. после окончания лечения (Таблица 24).



Рисунок 35 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника (n=49)

Таблица 24 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника

Время возникновения рецидива	n=49(100%)	
	Абс.	%
<6 месяцев	19	39
6-12 месяцев	10	20
12-24 месяца	8	16
>24 месяцев	12	25

При анализе рецидивов по анатомической локализации, у большинства больных (у 21 из 49 пациенток, 43%) выявлен канцероматоз брюшины, прогрессирование в виде отдаленных метастатических очагов наблюдалось только в 8% случаев (у 4 из 49 пациенток, Таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика рецидивов по локализации у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника

Характер рецидива	n=49(100%)	
	Абс	%
Маркерный рецидив (без очага)	4	8
Солитарный узел в брюшной полости	17	35
Канцероматоз брюшины	21	43
Прогрессирование в виде отдаленных метастатических очагов (печень, легкое, головной мозг, лимфоузлы)	4	8
Прогрессирование в регионарных лимфоузлах	3	6

Проанализированы факторы, оказывающих влияние на длительность безрецидивного периода.

В результате исследования установлено, что продолжительность безрецидивного периода у больных существенно зависела от клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии. У пациенток с полным клиническим регрессом опухоли медиана безрецидивного периода составила 13,7 мес., при частичном регрессе - 11,9 мес., в случае стабилизации заболевания - 3,2 мес. ($p=0,04$, χ^2 , Рисунок 36).

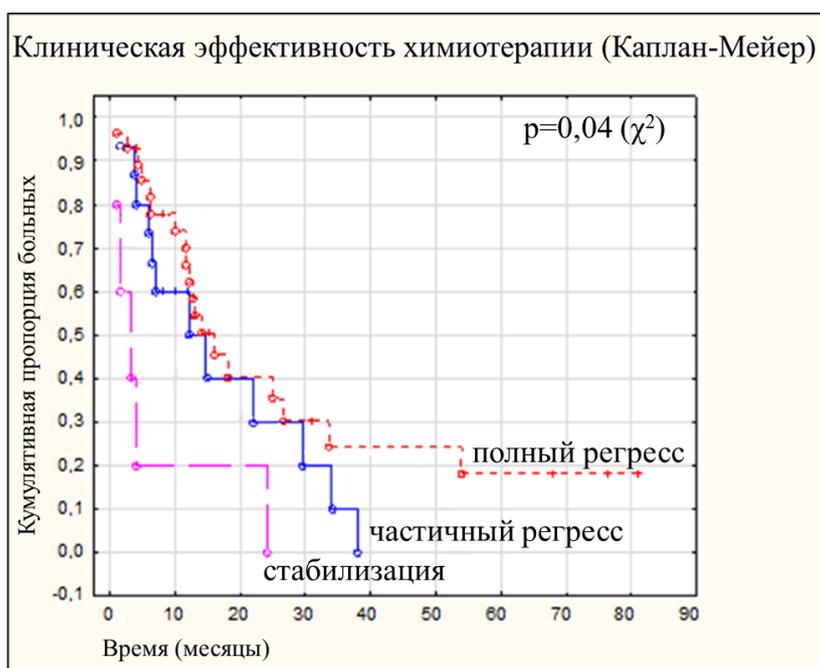


Рисунок 36 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии

Выявлены значимые различия в длительности безрецидивного периода в зависимости от объема интервальной циторедуктивной операции (Рисунок 37). У больных после оптимальной циторедуктивной операции медиана безрецидивного периода оказалась выше более чем в 2 раза (12,8 мес.) в сравнении с медианой безрецидивного периода у больных после неоптимальной операции (5,2 мес.), $p=0,00045$, критерий Гехана.

При анализе времени наступления рецидива в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли в яичнике, выявлено, что у больных с незначительным регрессом опухоли медиана безрецидивного периода составила 5,7 мес., в сравнении с больными с умеренным и выраженным патоморфологическим регрессом, у которых медиана составила 12,1 мес., однако, различия оказались статистически недостоверными ($p=0,25$, критерий Гехана, Рисунок 38).

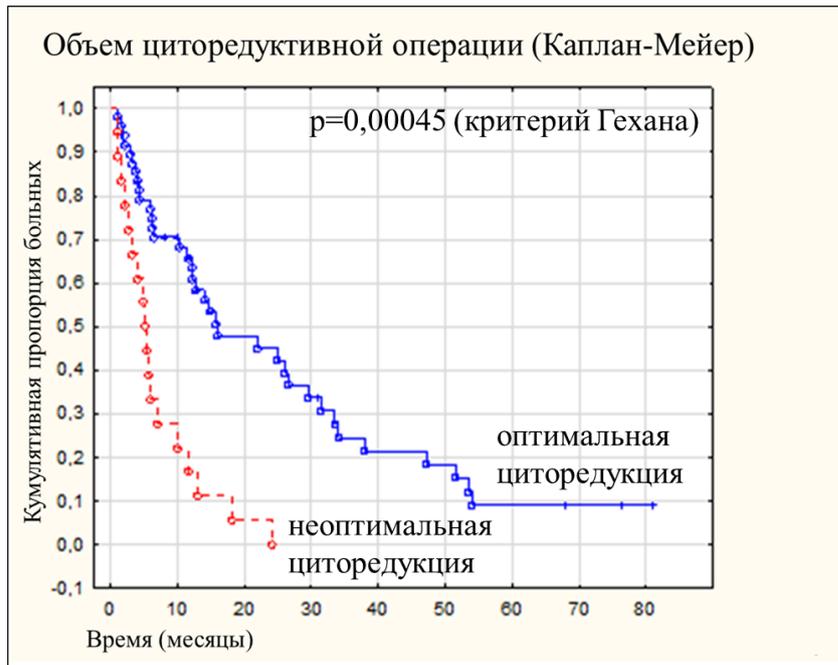


Рисунок 37 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от объема циторедуктивной операции

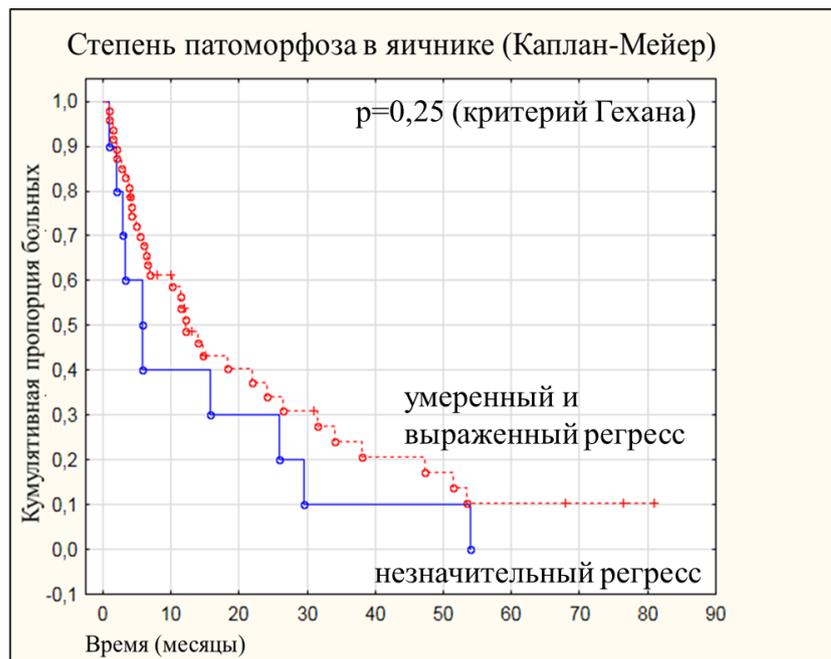


Рисунок 38 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от степени патоморфологического регресса первичной опухоли

При анализе времени наступления рецидива в зависимости от степени патоморфологического регресса метастазов в большом сальнике выявлено, что у больных с незначительным регрессом опухоли медиана безрецидивного периода составила 6,1 мес., у пациенток с умеренным и выраженным патоморфологическим регрессом – 12,3 мес., но без достижения статистически достоверных различий ($p=0,3$, критерий Гехана, Рисунок 39).

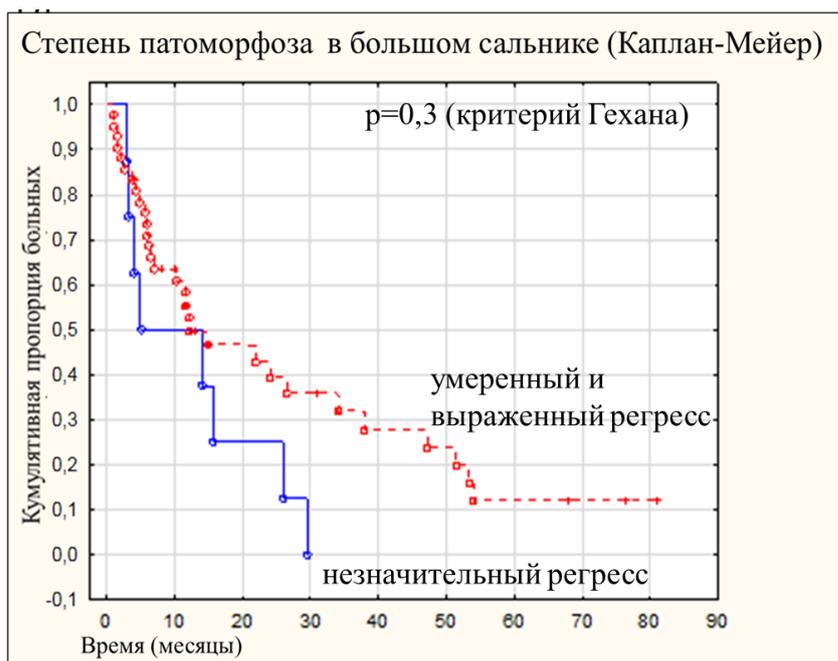


Рисунок 39 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от степени патоморфологического регресса метастазов в большом сальнике

В группе «MP» медиана наблюдения за пациентами после завершения лечения составила 7,1 мес. (от 2 до 18 мес). За период наблюдения зарегистрировано 4 рецидива заболевания: через 2 мес. (в виде увеличения внутригрудных лимфатических узлов), через 4 мес. (в виде канцероматоза брюшины), через 6,2 мес. (в виде канцероматоза брюшины), через 7,2 мес. (в виде канцероматоза брюшины). После стандартных схем химиотерапии выявлены следующие медианы безрецидивного периода: в группе «CP» – 12,5 мес., в группе

«САР» – 12 мес., в группе «ТР (ТСбР)» – 12,75 мес., в группе «Р» – 12,1 мес. В исследовании не оценивали ближайшие результаты лечения в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии, так как в проспективном исследовании (группа «МР») медиана безрецидивного периода не достигнута.

Общая выживаемость оценена у 68 пациенток из 71. Медиана наблюдения за пациентками составила 27 мес. (от 1 до 110 мес.). Медиана общей выживаемости составила 37 мес. (Рисунок 40).

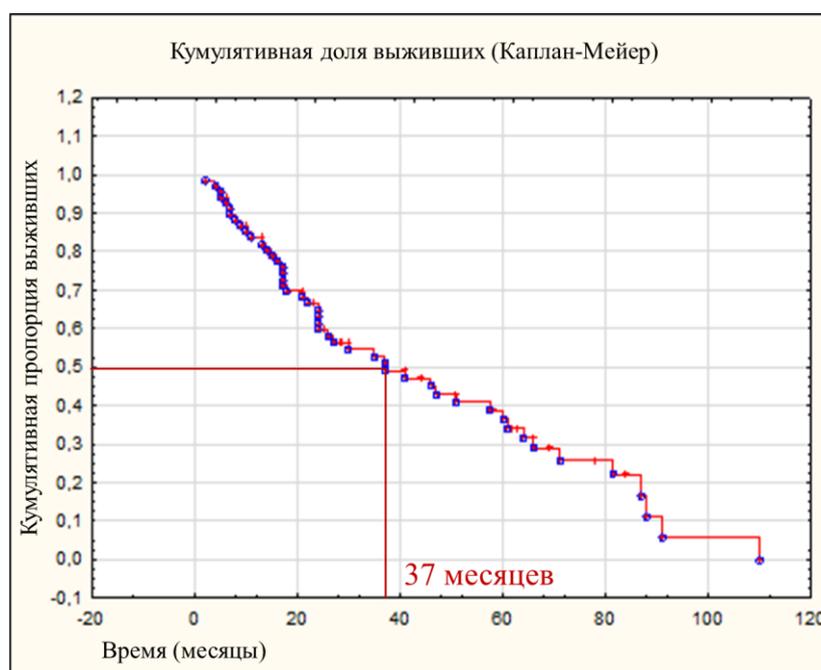


Рисунок 40 – Общая выживаемость больных BRCA1-ассоциированным раком яичника

Клиническая эффективность схем неoadъювантной химиотерапии ($p=0,9$, χ^2), степень патоморфологического регресса опухоли (незначительный против умеренного и выраженного) в яичнике ($p=0,7$, критерий Гехана) и метастазах в большом сальнике ($p=0,7$, критерий Гехана) не оказывали влияние на общую выживаемость больных. Независимым прогностическим фактором продолжительности жизни больных является объем циторедуктивной операции (Рисунок 41). У больных после оптимальной циторедуктивной операции медиана общей выживаемости составила 81,3 мес., в сравнении с 30,1 мес. у больных

после неоптимальной циторедукции $p=0,007$ (критерий Гехана).

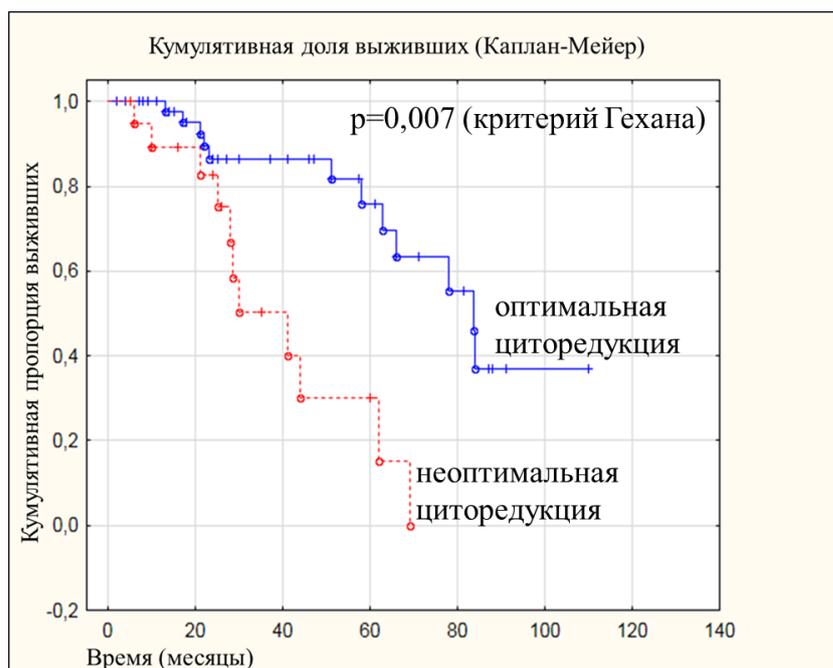


Рисунок 41 – Общая выживаемость больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от объема циторедуктивной операции

В исследовании не оценивали отдаленные результаты лечения в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии, так как в проспективном исследовании (группа «MP») медиана общей выживаемости не достигнута.

В группе после неoadъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» у всех больных зарегистрирован объективный ответ на лечение, выполнено хирургическое лечение в оптимальном объеме, установлена высокая частота полных, выраженных и умеренных патоморфологических регрессов опухоли, что является прогностическими факторами, значимо улучшающими безрецидивную и общую выживаемость больных.

ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие генов BRCA в конце XX века является важным достижением молекулярно-генетических технологий в изучении наследственных опухолей. Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичника 10-15% ассоциированы с наличием герминальной мутации в этих генах [86, 98, 180]. Группа BRCA1 в сравнении с BRCA2 мутированным раком различаются по характеру клинического течения, спектру ассоциированных опухолей [12, 82, 137, 158], чувствительностью к химиотерапии [135, 151, 167], показателям безрецидивной и общей выживаемости больных [30, 88, 121].

В период с января 2000 г. по сентябрь 2017 г. выполнен молекулярно-генетический анализ у 600 больных распространенным РЯ, выявлено 77 носительниц повторяющихся мутаций, 5 носительниц уникальных мутаций. В анализируемой выборке частота встречаемости повторяющихся мутаций в гене BRCA1 составила 12,8% (у каждой 7 пациентки), что коррелирует с литературными данными [149]. По данным исследований, в зависимости от популяции частота BRCA-ассоциированного РЯ варьирует от 3% до 40% [31]. При молекулярно-генетическом тестировании наиболее распространенный вариант мутации – BRCA1 с.5266dupC. Данный генетический дефект чаще встречается в славянской этнической группе, выявляется у 0,1% жителей и в 70% случаев семейного РЯ и РМЖ [2, 5, 64].

В исследование по изучению эффективности схем неoadъювантной химиотерапии включена 71 больная BRCA1-ассоциированным РЯ. Средний возраст пациенток BRCA1-ассоциированным РЯ в анализируемой группе составил $52 \pm 8,5$ года и оказался ниже, чем общероссийский показатель для больных РЯ (59 лет) [1].

В исследовании у всех больных морфологически опухоль представлена серозной карциномой высокой степени злокачественности (high grade). В работе не выявлено случаев муцинозных, эндометриоидных, светлоклеточных опухолей

и первичного перитонеального рака среди носительниц мутации в гене BRCA1. В многоцентровом исследовании Mavaddat N. и соавт. (2012), при анализе 4325 больных BRCA1-ассоциированным раком продемонстрировали, что ведущей гистологической формой РЯ у носительниц мутации является серозная карцинома (67%), но также встречаются муцинозные (1%), эндометриоидные (12%) и светлоклеточные (2%) опухоли [105].

В исследуемой группе у 24% больных выявлены случаи ПМО. По данным литературы, временной интервал между «первым» и «вторым» раком у носительниц мутации в гене BRCA составляет в среднем 5,7 лет [109]. В анализируемой выборке «вторые» опухоли развивались в среднем с интервалом в 7,4 года, «третьи» опухоли через 1,5 года. Спектр полинеоплазий представлен РМЖ, РЯ, раком тела матки, щитовидной железы, прямой кишки, карциномой легкого.

При изучении семейного онкологического анамнеза только у 49% пациенток родственники болели РЯ и/или РМЖ. Согласно данным литературы около 50% больных, носительниц мутации, не имеют родственников со злокачественными опухолями яичника и молочной железы [157]. Возможной причиной является наследование дефектного гена по отцовской линии и/или неполная пенетрантность мутации [6].

В исследовании оценивали эффективность схем неoadьювантной химиотерапии BRCA1-ассоциированного распространенного РЯ. Предоперационная химиотерапия является исключительной моделью для определения эффективности лекарственного препарата, основанная как на клинической оценке, так и на последующем патоморфологическом исследовании опухоли. Больные получают первый этап лечения, что позволяет достигнуть быструю оценку эффективности терапии, определить чувствительность опухоли к лечению и необходимость смены схемы лечения в случае неэффективности. В настоящее время выбор 1 линии химиотерапии осуществляется эмпирически, без определения признаков чувствительности и резистентности опухоли к лечению.

Важным аспектом является поиск прогностических маркеров эффективности лечения, индивидуализация лекарственного лечения. Эффективность лечения, которая выражается в степени клинического и патоморфологического регресса опухоли, объеме остаточной опухоли после интервальной циторедуктивной операции, является прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости больных.

Схемы химиотерапии с включением препаратов платины применяют в лечении РЯ с 1970 г. Использование цисплатина достоверно увеличило показатели общей выживаемости больных РЯ, что привело к его применению в качестве основного компонента в составе большинства схем. Карбоплатин, аналог цисплатина с более низким профилем токсичности и эквивалентной терапевтической эффективностью, заменил цисплатин как стандарт в середине 1980-х годов. Следующий этап в эволюции подходов химиотерапии в лечении РЯ стало применение препарата с антимикротрубочковой активностью - паклитаксела, который в сочетании с платиносодержащими препаратами увеличил показатели общей выживаемости. В настоящее время стандартом химиотерапии первой линии у больных РЯ является платиносодержащая химиотерапия в комбинации с таксанами, выбор схемы терапии первой линии не зависит от статуса гена BRCA.

По данным исследований, доказана высокая чувствительность BRCA-ассоциированного РЯ к платиносодержащим препаратам. Относительно эффективности таксанов в лечении BRCA-ассоциированных опухолей данные противоречивы. Исследования о чувствительности к монотерапии таксанами немногочисленны, в большинстве работ показана их эффективность в комбинации с платиносодержащими препаратами. В одних исследованиях показана высокая эффективность таксанов в лечении BRCA1-ассоциированных опухолей [95, 154, 176] в других [4, 10, 126, 156] получены противоположные результаты. Однако, основываясь на молекулярном механизме действия таксанов, выдвинута гипотеза о меньшей эффективности паклитаксела в деструкции клеток

с дефицитом функции BRCA1 в сравнении с цисплатином, и о большей резистентности BRCA1-ассоциированного рака к таксанам в сравнении со спорадической формой заболевания [33, 69, 101, 127, 146, 148].

Оптимальная схема химиотерапии у больных BRCA-ассоциированным раком яичника в настоящее время не определена. Научный поиск альтернативных схем химиотерапии основан на биологической особенности BRCA-ассоциированного рака.

По данным многочисленных доклинических исследований *in vitro* [114, 136, 170] и исследований *in vivo* [111, 163, 173] выявлена особая чувствительность BRCA-ассоциированного РЯ к препарату митомицин. В работах [20, 60, 114, 170] продемонстрировано, что эффективность митомицина в деструкции опухолевых клеток с дефицитом функции гена BRCA1 являлась дозозависимой и оказалась выше в сравнении с цисплатином. Высокая эффективность цисплатина и митомицина обусловлена механизмом действия цитостатиков: препараты алкилируют нити и ингибируют синтез ДНК. Клетки с дефицитом функции гена BRCA1 не способны восстановить нарушения в системе ДНК, демонстрируют высокую чувствительность к препаратам, точкой приложения которых является ДНК опухолевой клетки.

Цель исследования заключалась в оценке эффективности комбинированной платиносодержащей химиотерапии с митомицином у больных BRCA1-ассоциированным РЯ.

В ходе исследования частота объективного ответа на неоадьювантную химиотерапию у больных BRCA1-ассоциированным РЯ составила 66% (у 47 пациенток). Нечувствительными к химиотерапии оказались 7 больных из 71 (10%). В исследовании Vencken P.M. (2011) прогрессирование заболевания зарегистрировано только в 2% случаев BRCA-ассоциированного РЯ [161].

У больных в группе неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» объективный ответ зарегистрирован у всех больных (в 100% случаев, $p=0,003$, критерий Фишера). Наиболее низкая частота объективного ответа

наблюдалась в группе больных после лечения по схеме «ТР (ТСbP)» (в 38% случаев, $p=0,006$, критерий Фишера). При оценке частоты объективного ответа в группах «СР» (у 69,5% больных, $p=0,6$, критерий Фишера) и «САР» (у 60% больных, $p=1,0$, критерий Фишера) достоверных различий не выявлено. Полученные данные согласуются с результатами исследований о низкой чувствительности BRCA-ассоциированного РЯ к таксанам [33, 69, 101, 127, 146, 148], высокой чувствительности к ДНК-повреждающим агентам – цисплатину и митомицину [14, 25, 111, 136, 147, 163]. Однако, по данным исследования Vencken P.M. (2011) не выявлено различий в частоте объективного ответа после неoadьювантной химиотерапии по схеме «паклитаксел и цисплатин» в сравнении со схемой без включения таксанов у больных BRCA-ассоциированным РЯ [161].

Выполнен анализ необходимого числа курсов неoadьювантной химиотерапии вне зависимости от схемы лечения. Проведение 2-4 курсов химиотерапии является оптимальным для достижения клинического регресса опухоли. При проведении более 4 курсов химиотерапии выявлено снижение клинической эффективности лечения ($p=0,043$, критерий Вилкоксона), у больных наблюдалось увеличение размеров целевых опухолевых очагов. По данным медицинской документации пациентов, проведение более 4 курсов химиотерапии обусловлено недостаточным объективным ответом на фоне лечения. Вероятно, в этой группе больных целесообразно было выполнить смену линии химиотерапии в связи с низкой чувствительностью опухоли. В работе Sokolenko A.P. и соавт. (2017) показано, что на фоне проведения неoadьювантной химиотерапии наблюдается рост резистентного клона клеток одновременно с деструкцией чувствительного клона [144].

В исследовании число курсов предоперационной химиотерапии не влияло на объем интервальной циторедуктивной операции ($p=0,87$, критерий Краскела-Уоллиса). В группах больных, кому выполнена оптимальная и неоптимальная циторедуктивная операция медиана составила 3 курса химиотерапии. Число курсов неoadьювантной химиотерапии не влияло на степень

патоморфологического регресса опухоли в яичнике ($p=0,36$, критерий Манна-Уитни) и метастазов в большом сальнике ($p=0,99$, критерий Манна-Уитни). У больных с незначительным регрессом опухоли в сравнении с теми, у кого наблюдался умеренный и выраженный регресс опухоли, медиана составила 3 курса химиотерапии. Результаты согласуются с данными исследований Vogani G. (2017), Colombo P.E. (2014), Xu X. (2017) Altman A.D. (2017), в которых показано, что оптимальным является проведение не более 3-4 курсов неoadъювантной химиотерапии [16, 22, 41, 166].

Концепция улучшенных исходов лечения пациентов в зависимости от минимального объема остаточной опухоли после хирургического лечения широко изучалась на протяжении многих лет. В настоящее время, в соответствии с рекомендациями ESMO (2015), оптимальный объем хирургического лечения предполагает полное удаление макроскопических проявлений заболевания. Объем остаточной опухоли после циторедуктивной операции является важным прогностическим фактором, оказывающим влияние на безрецидивную и общую выживаемость больных [37, 44]. В исследовании в результате применения комбинированной платиносодержащей химиотерапии с митомицином циторедуктивная операция в оптимальном объеме выполнена у всех больных (в 100% случаев, $p=0,003$ точный двусторонний критерий Фишера).

Степень патоморфологического регресса опухоли после предоперационной химиотерапии является важным прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости больных [23, 40, 92, 93, 115, 123]. В исследовании полный патоморфологический регресс опухоли зарегистрирован только после неoadъювантной химиотерапии в группе «MP», составил 16,6% (у 2 из 12 больных, $p=0,03$, точный двусторонний критерий Фишера). В остальных группах случаи полных клинических регрессов опухоли не сопровождалась полным патоморфологическим регрессом. В работе Petrillo M. (2014) полный патоморфологический регресс после неoadъювантной химиотерапии зарегистрирован у 6,5% больных распространенным РЯ и являлся

прогностических фактором выживаемости больных: медиана безрецидивной выживаемости составила 36 месяцев ($p=0,001$), медиана общей выживаемости – 72 месяца ($p=0,018$) [123].

В диссертационном исследовании медиана безрецидивного периода у пациенток составила 12,4 мес., медиана общей выживаемости больных – 37 мес. По данным работы Vencken P.M. (2011) медиана безрецидивного периода у больных BRCA-ассоциированным РЯ составила 2,1 год [161].

В диссертационном исследовании не оценивали влияние схемы неоадьювантной химиотерапии на ближайшие и отдаленные результаты лечения, так как в проспективном исследовании медианы безрецидивного периода и общей выживаемости больных не достигнуты.

На продолжительность безрецидивного периода оказывали влияние клиническая эффективность химиотерапии и объем циторедуктивной операции. У больных с зарегистрированным объективным ответом на лечение медиана безрецидивного периода оказалась в 3 раза выше в сравнении с теми, у кого выявлена стабилизация заболевания на фоне неоадьювантной химиотерапии ($p=0,04$, χ^2). Хирургическое лечение в оптимальном объеме повышает медиану безрецидивного периода у больных более чем в 2 раза в сравнении с медианой безрецидивного периода у пациентов после неоптимальной циторедукции ($p=0,00045$, критерий Гехана). Результаты исследования коррелируют с данными литературы [24].

При оценке влияния степени патоморфологического регресса опухоли на продолжительность безрецидивного периода выявлено, что в группе выраженного и умеренного патоморфоза опухоли медиана безрецидивного периода оказалась в 2 раза выше в сравнении с группой незначительного регресса, однако, без достижения статистических различий. В своем исследовании Bohm S., предлагая разработанную шкалу, доказал, что степень патоморфологического регресса опухоли является достоверным фактором прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных только после оптимальной циторедуктивной операции

[23]. В нашем исследовании медиану безрецидивного периода оценивали у всех больных, вне зависимости от объема циторедуктивной операции.

В исследовании основным прогностическим фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни больных, является объем циторедуктивной операции: у больных после оптимальной циторедуктивной операции медиана общей выживаемости составила 81,3 мес., в сравнении с 30,1 мес. у больных после неоптимальной циторедукции $p=0,007$ (критерий Гехана).

Анализ изучаемых схем неoadьювантной химиотерапии не выявил статистически значимых различий в более высокой токсичности в группе «МР» в сравнении со стандартными платиносодержащими режимами.

Вероятно, стандартная схема химиотерапия «ТР(ТСьР)» не может быть оптимальной в лечении всех больных РЯ. В настоящее время доклинические и клинические исследования ясно указывают на то, что генетический фон приобретает новую роль в индивидуализации лечения пациенток РЯ. Полученные результаты (клиническая эффективность лечения, оптимальность циторедуктивных операций, степень патоморфологического регресса опухоли) подтверждают более высокую эффективность нового метода по сравнению с традиционным лечением. Выбор лекарственной терапии для больных наследственными опухолями требует индивидуализированного патогенетически обоснованного подхода и часто может отличаться от стандартов, принятых для спорадических новообразований соответствующих локализаций.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость повторяющихся наследственных мутаций в гене BRCA1 у больных распространенным раком яичника составила 12,8% (у 77 из 600 больных).

2. Объективный ответ на неоадьювантную химиотерапию зарегистрирован у всех больных в группе «цисплатин и митомицин» в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами: в группе «паклитаксел и цисплатин / карбоплатин» – у 38% ($p=0,0002$), «циклофосфамид, доксорубицин и цисплатин» – у 60% ($p=0,03$), «циклофосфамид и цисплатин» – у 69,5% ($p=0,07$).

3. Циторедуктивная операция в оптимальном объеме выполнена у всех больных после неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами: в группе «паклитаксел и цисплатин / карбоплатин» – у 52% ($p=0,005$), «циклофосфамид, доксорубицин и цисплатин» – у 70% ($p=0,07$), «циклофосфамид и цисплатин» – у 52% ($p=0,006$).

4. Полный патоморфологический регресс первичной опухоли и метастазов в большом сальнике зарегистрирован только в группе неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами (в 16,6% случаев против 0%, $p=0,03$).

5. Анализ токсичности неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами не выявил значимых различий ($p>0,05$). При применении схемы «цисплатин и митомицин» тромбоцитопения 4 степени зарегистрирована у 8,3% больных, эметогенная токсичность 3 степени – у 8,3% больных, случаев фебрильной нейтропении не выявлено.

6. Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника зависит от выраженности объективного ответа на неоадьювантную платиносодержащую химиотерапию (при полном регрессе медиана

безрецидивного периода – 13,7 мес., при частичном регрессе – 11,9 мес., при стабилизации заболевания – 3,2 мес., $p=0,04$) и объема интервальной циторедуктивной операции (после оптимальной циторедукции медиана безрецидивного периода – 12,8 мес., после неоптимальной циторедукции – 5,2 мес., $p=0,00045$).

7. Объем циторедуктивной операции после неoadьювантной химиотерапии является независимым прогностическим фактором общей продолжительности жизни для больных BRCA1-ассоциированным раком яичника: после оптимальной циторедукции медиана общей выживаемости составила 81,3 мес., после неоптимальной циторедукции – 30,1 мес. ($p=0,007$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При планировании неоадьювантной химиотерапии всем больным раком яичника целесообразно проводить молекулярно-генетическое тестирование на наличие герминальной мутации в гене BRCA1.

Неоадьювантная платиносодержащая химиотерапия в комбинации с митомицином характеризуется высокой эффективностью и приемлемым уровнем токсичности у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.

Результаты работы могут служить основанием для планирования рандомизированного проспективного исследования по изучению эффективности и токсичности комбинированной платиносодержащей химиотерапии с митомицином у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника для получения данных с более высоким уровнем доказательности и последующей индивидуализации лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГН – верхняя граница нормы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМО – первично-множественные опухоли

ПМСО – первично-множественные синхронные опухоли

ПММО – первично-множественные метакронные опухоли

ПО – полный ответ

ПР – прогрессирование

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЯ – рак яичника

РМЖ – рак молочной железы

СТ – стабилизация

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ФКС – фиброколоноскопия

ЧО – частичный ответ

«САР» – схема химиотерапии, комбинация циклофосфамида, цисплатина и доксорубицина

«СР» – схема химиотерапии, комбинация циклофосфамида и цисплатина

ESMO – European Society for Medical Oncology

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

«МР» – схема химиотерапии, комбинация цисплатина и митомицина

PCI – Peritoneal Cancer Index

«Р» – монокимиотерапия препаратом цисплатин

«ТР (ТСьР)» – схема химиотерапии, комбинация таксанов и цисплатина (или карбоплатина)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 6 – 15.
2. Батенева, Е.И. Обоснование состава диагностической панели для генетического тестирования больных раком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в российской популяции / Е.И. Батенева, В.В. Кадочникова, Д.Ю. Трофимов, М.Г. Филиппова, А.А. Мещеряков, Л.Н. Любченко // Медицинская Генетика. – 2013. – Т. 7 – № 12. – С. 26 – 31.
3. Билык, Е.А. Морфологические и иммуногистохимические особенности придатков матки у женщин с генетической предрасположенностью к развитию рака яичников / Е.А. Билык, Л.Г. Бучинская, Л.З. Полищук, Т. Пеёвич // Вопросы онкологии. – 2012. – № 4. – С. 507 – 513.
4. Городнова, Т.В. Особенности рецидивирования распространенного BRCA-позитивного рака яичников / Т.В. Городнова, А.П. Соколенко, Е.Ш. Кулигина, Х.Б. Котив, К.Д. Гусейнов, Е.А. Ульрих, Н.С. Матвеева, Ю.Н. Трифанов, И.Е. Мешкова, Е.А. Некрасова, А.А. Сидорук, Н.А. Микая, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев, Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 2. – С. 298 – 303.
5. Демидова, И.А. Наследственно обусловленный рак яичников / И.А. Демидова // Современная онкология. – 2015. – № 3. – С.70 – 75.
6. Имянитов, Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах / Е.Н. Имянитов // Практическая Онкология. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 101 – 106.
7. Каприн, А.Д., Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. – 236 с.

8. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. – 250 с.

9. Поспехова, Н.И. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в гене BRCA1? / Н.И. Поспехова, А.Н. Логинова, Л.Н. Любченко // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 23 – 27.

10. Хохлова, С.В. Индивидуализация лечения больных раком яичников: дис. ... докт. мед. наук.: 14.01.12 / Светлана Викторовна Хохлова. – М., 2015. – 350 с.

11. Adams, S. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer / S. Adams, E.B. Marsh, W. Elmasri, S. Halberstadt, S. VanDecker, M.D. Sammel, A.R. Bradbury, M. Daly, B. Karlan, S.C. Rubin // Gynecol. Oncol. – 2011. – Т. 123. – № 3. – С. 486 – 491.

12. Antoniou, A. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / A. Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. Hopper, N. Loman, H. Olsson, O. Johannsson, A. Borg, B. Pasini, P. Radice, S. Manoukian, D.M. Eccles, N. Tang, E. Olah, H. Anton-Culver, E. Warner, J. Lubinski, J. Gronwald, B. Gorski, H. Tulinius, S. Thorlacius, H. Eerola, H. Nevanlinna, K. Syrjakoski, O.-P. Kallioniemi, D. Thompson, C. Evans, J. Peto, F. Lalloo, D.G. Evans, D.F. Easton // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – Т. 72. – № 5. – С. 1117 – 1130.

13. Alberts, D.S. Phase II trial of mitomycin C plus 5-FU in the treatment of drug-refractory ovarian cancer. / D.S. Alberts, D. Garcia-Kendall, E.A. Surwit // Semin. Oncol. – 1988. – Т. 15. – № 3. – С. 22 – 26.

14. Alsop, K. 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 / K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum, A. deFazio, C.

Emmanuel, J. George, A. Dobrovic, M.J. Birrer, P.M. Webb, C. Stewart, M. Friedlander, S. Fox, D. Bowtell, G. Mitchell // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – T. 30. – № 21. – C. 2654 – 2663.

15. Alter, B.P. Fanconi anemia and the development of leukemia / B.P. Alter // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2014. – T. 27. – № 3–4. – C. 214 – 221.

16. Altman, A.D. Neoadjuvant chemotherapy and chemotherapy cycle number: A national multicentre study / A.D. Altman, J. McGee, T. May, K. Lane, L. Lu, W. Xu, P. Ghatage, B. Rosen // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – T. 147. – № 2. – C. 257 – 261.

17. Armstrong, D.K. Intraperitoneal treatment in ovarian cancer: the gynecologic oncology group perspective in 2012. / D.K. Armstrong, K. Fujiwara, D. Jelovac // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ.* – 2012. – C. 345–348. doi: 0.14694/EdBook_AM.2012.32.345.

18. Atchley, D.P. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer / D.P. Atchley, C.T. Albarracin, A. Lopez, V. Valero, C.I. Amos, A.M. Gonzalez-Angulo, G.N. Hortobagyi, B.K. Arun // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – T. 26. – № 26. – C. 4282 – 4288.

19. Baer, R. The BRCA1/BARD1 heterodimer, a tumor suppressor complex with ubiquitin E3 ligase activity / R. Baer, T. Ludwig // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2002. – T. 12. – № 1. – C. 86 – 91.

20. Bhattacharyya, A. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin / A. Bhattacharyya, U.S. Ear, B.H. Koller, R.R. Weichselbaum, D.K. Bishop // *J. Biol. Chem.* – 2000. – T. 275. – № 31. – C. 23899 – 903.

21. Biglia, N. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival / N. Biglia, P. Sgandurra, V.E. Bounous, F. Maggiorotto, E. Piva, E. Pivetta, R. Ponzzone, B. Pasini // *Ecancermedicalsecience.* – 2016. – T. 10. – C. 1 – 7.

22. Bogani, G. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC–IV

Unresectable Ovarian Cancer / G. Bogani, L. Matteucci, S. Tamperi, V. Arcangeli, A. Ditto, G. Maltese, M. Signorelli, F. Martinelli, V. Chiappa, U.L.R. Maggiore, S. Perotto, C. Scaffa, G. Comerci, M. Stefanetti, F. Raspagliesi, D. Lorusso // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – T. 27. – № 9. – C. 1856 – 1862.

23. 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 / S. Bohm, A. Faruqi, I. Said, M. Lockley, E. Brockbank, A. Jeyarajah, A. Fitzpatrick, D. Ennis, T. Dowe, J.L. Santos, L.S. Cook, A.V. Tinker, N.D. Le, C.B. Gilks, N. Singh // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – T. 33. – № 22. – C. 2457 – 2463.

24. Bois, A. du Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials / A. du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine, P. Harter, I. Ray-Coquard, J. Pfisterer // *Cancer.* – 2009. – T. 115. – № 6. – C. 1234 – 1244.

25. Bolton, K.L. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer / K.L. Bolton, G. Chenevix-Trench, C. Goh, Cancer Genome Atlas Research Network et. al. // *JAMA.* – 2012. – T. 307. – № 4. – C. 382 – 390.

26. Boyd, J. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer / J. Boyd, Y. Sonoda, M.G. Federici, F. Bogomolnii, E. Rhei, D.L. Maresco, P.E. Saigo, L.A. Almadrones, R.R. Barakat, C.L. Brown, D.S. Chi, J.P. Curtin, E.A. Poynor, W.J. Hoskins // *JAMA.* – 2000. – T. 283. – № 17. – C. 2260 – 2265.

27. Broca, P. *Traité des tumeurs* / P. Broca. – Paris: P. Asselin, 1866.

28. Brodie, S.G. Multiple genetic changes are associated with mammary tumorigenesis in *Brc1* conditional knockout mice / S.G. Brodie, X. Xu, W. Qiao, W.M. Li, L. Cao, C.X. Deng // *Oncogene.* – 2001. – T. 20. – № 51. – C. 7514 – 7523.

29. Buller, R.E. Failure of BRCA1 dysfunction to alter ovarian cancer survival / R.E. Buller, M.S. Shahin, J.P. Geisler, M. Zogg, B.R. De Young, C.S. Davis // *Clin.*

Cancer Res. – 2002. – T. 8. – № 5. – C. 1196 – 202.

30. Candido-dos-Reis, F.J. Germline 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, Australian Ovarian Cancer Study Group // Clin. Cancer Res. – 2015. – T. 21. – № 3. – C. 652 – 657.

31. Cass, I. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma / I. Cass, R.L. Baldwin, T. Varkey, R. Moslehi, S.A. Narod, B.Y. Karlan // Cancer – 2003. – T. 97. – № 9. – C. 2187 – 2195.

32. Çelik, A. Relationship of Breast Cancer with Ovarian Cancer Relationship of Breast Cancer with Ovarian Cancer, A Concise Review of Molecular Pathology of Breast Cancer / A. Çelik, M. Acar, C.M. Erkul, E. Gunduz, M. Gunduz. – InTech., 2015. DOI: 10.5772/59682. Available from: <https://www.intechopen.com/books/a-concise-review-of-molecular-pathology-of-breast-cancer/relationship-of-breast-cancer-with-ovarian-cancer>

33. Chabalier, C. BRCA1 downregulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance / C. Chabalier, C. Lamare, C. Racca, M. Privat, A. Valette, F. Larminat // Cell Cycle. – 2006. – T. 5. – № 9. – C. 1001 – 1007.

34. Chappuis, P.O. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer / P.O. Chappuis, V. Nethercot, W.D. Foulkes // Semin. Surg. Oncol. – 2000. – T. 18. – № 4. – C. 287 – 295.

35. Chekmariova, E.V. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients / E.V. Chekmariova, A.P. Sokolenko, K.G. Buslov, A.G. Iyevleva, Y.M. Ulibina, M.E. Rozanov, N.V. Mitiushkina, A.V. Togo, D.E. Matsko, D.A. Voskresenskiy, O.L. Chagunava, P. Devilee, C. Cornelisse, V.F. Semiglazov, E.N. Imyanitov // Breast Cancer Res. Treat. – 2006. – T. 100. – № 1. – C. 99 – 102.

36. Chetrit, A. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer / A. Chetrit, G. Hirsh-Yechezkel, Y. Ben-David, F. Lubin, E. Friedman, S. Sadetzki // J. Clin. Oncol. –

2008. – T. 26. – № 1. – C. 20 – 25.

37. Chiva, L.M. Minimal Macroscopic Residual Disease (0.1–1 cm). Is It Still a Surgical Goal in Advanced Ovarian Cancer? / L.M. Chiva, T. Castellanos, S. Alonso, A. Gonzalez-Martin // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – T. 26. – № 5. – C. 906 – 911.

38. Clark, S.L. Structure-function of the tumor supressor BRCA1 / S.L. Clark, A.M. Rodriguez, R.R. Snyder, G.D.V. Hankins, D. Boehning // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2012. – T. 1. – № 1. – C. 201204005.

39. Clayton, H. Growth and differentiation of progenitor/stem cells derived from the human mammary gland / H. Clayton, I. Titley, M. Vivanco // *Exp. Cell Res.* – 2004. – T. 297. – № 2. – C. 444 – 460.

40. Coghlan, E. Prognostic Role of Histological Tumor Regression in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for High-Grade Serous Tubo-ovarian Carcinoma / E. Coghlan, T.M. Meniawy, A. Munro, M. Bulsara, C.J. Stewart, A. Tan, M.E. Koay, D. MaGee, J. Codde, J. Tan, S.G. Salfinger, G.R. Mohan, Y. Leung, C.B. Nichols, P.A. Cohen // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – T. 27. – № 4. – C. 708 – 713.

41. Colombo, P.E. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer / P.E. Colombo, M. Labaki, M. Fabbro, M. Bertrand, A. Mourregot, M. Gutowski, B. Saint-Aubert, F. Quenet, P. Rouanet, C. Mollevi // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – T. 135. – № 2. – C. 223 – 230.

42. Comstock, C.E.S. The Complex Role of AR Signaling After Cytotoxic Insult: Implications for Cell Cycle Based Chemotherapeutics / C.E.S. Comstock, K.E. Knudsen // *Cell Cycle.* – 2007. – T. 6. – № 11. – C. 1307 – 1313.

43. Creech, R.H. Phase II study of low-dose mitomycin in patients with ovarian cancer previously treated with chemotherapy / R.H. Creech, M.K. Shah, R.B. Catalano, K. Dierks, H. Dayal, R. Goldberg-Alberts // *Cancer Treat. Rep.* – 1985. – T. 69 – № 11. – C. 1271 – 1273.

44. Dai-yuan, M. A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage III and IV. / M. Dai-yuan, T. Bang-xian, L. Xian-fu, Z. Ye-qin, C. Hong-Wei // *World J. Surg. Oncol.* – 2013. – T. 11. – C. 267.

45. Dillenburg, C.V. Prevalence of 185delAG and 5382insC mutations in BRCA1, and 6174delT in BRCA2 in women of Ashkenazi Jewish origin in southern Brazil / C.V. Dillenburg, I.C. Bandeira, T.V. Tubino, L.G. Rossato, E.S. Dias, A.C. Bittelbrunn, S.B. Leistner-Segal // *Genet. Mol. Biol.* – 2012. – T. 35. – № 3. – C. 599 – 602.

46. Dimitrova, D. Germline mutations of BRCA1 gene exon 11 are not associated with platinum response neither with survival advantage in patients with primary ovarian cancer: understanding the clinical importance of one of the biggest human exons. A study of the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium / D. Dimitrova, I. Ruscito, S. Olek, R. Richter, A. Hellwag, I. Türbachova, H. Woopen, U. Baron, E. I. Braicu, J. Sehouli // *Tumor Biol.* – 2016. – T. 37. – № 9. – C. 12329 – 12337.

47. Domchek, S. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality / S. Domchek, T.M. Friebe, C.F. Singer, D.G. Evans, H.T. Lynch, C. Isaacs, J.E. Garber, S.L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'Veer, N. Tung, J.N. Weitzel, F.J. Couch, W.S. Rubinstein, P.A. Ganz, M.B. Daly, O.I. Olopade, G. Tomlinson, J. Schildkraut, J.L. Blum, T.R. Rebbeck // *JAMA.* – 2010. – T. 304. – № 9. – C. 967 – 975.

48. Dontu, G. Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor / G. Dontu, D. El-Ashry, M.S. Wicha // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2004. – T. 15. – № 5. – C. 193 – 197.

49. European Society for Medical Oncology BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations / European Society for Medical Oncology – 2015.

50. Evans, T. PARP inhibitors in ovarian cancer: evidence, experience and clinical potential / T. Evans, U. Matulonis // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2017. – T. 9. – № 4. – C. 253 – 267.

51. Evers, B. A high-throughput pharmaceutical screen identifies compounds with specific toxicity against BRCA2-deficient tumors / B. Evers, E. Schut, E. van der Burg, T.M. Braumuller, D.A. Egan, H. Holstege, P. Edser, D.J. Adams, R. Wade-Martins, P. Bouwman, J. Jonkers // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – T. 16. – № 1. – C. 99 –

108.

52. Farmer, H. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / H. Farmer, N. McCabe, C.J. Lord, A.N.J. Tutt, D.A. Johnson, T. B. Richardson, M. Santarosa, K.J. Dillon, I. Hickson, C. Knights, N.M.B. Martin, S.P. Jackson, G.C.M. Smith, A. Ashworth // *Nature*. – 2005. – T. 434. – № 7035. – C. 917 – 921.

53. Fasano, J. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development / J. Fasano, F. Muggia // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* – 2009. – T. 20. – № 4. – C. 609 – 614.

54. Fedier, A. The effect of loss of Brca1 on the sensitivity to anticancer agents in p53-deficient cells / A. Fedier, R.A. Steiner, V.A. Schwarz, L. Lenherr, U. Haller, D. Fink // *Int. J. Oncol.* – 2003. – T. 22. – № 5. – C. 1169 – 1173.

55. Fedier, A. The effect of loss of Brca1 on the sensitivity to anticancer agents in p53-deficient cells / A. Fedier, R.A. Steiner, V.A. Schwarz, L. Lenherr, U. Haller, D. Fink // *Int. J. Oncol.* – 2003. – T. 22. – № 5. – C. 1169 – 1173.

56. Fong, P.C. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers / P.C. Fong, D.S. Boss, T.A. Yap, A. Tutt, P. Wu, M. Mergui-Roelvink, P. Mortimer, H. Swaisland, A. Lau, M.J. O'Connor, A. Ashworth, J. Carmichael, S.B. Kaye, M. Schellens, J. S. de Bono // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – T. 361. – № 2. – C. 123 – 134.

57. Foulkes, W.D. In brief: BRCA1 and BRCA2 / W.D. Foulkes, A.Y. Shuen // *J. Pathol.* – 2013. – T. 230. – № 4. – C. 347 – 349.

58. Friedenson, B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian / B. Friedenson // *MedGenMed* – 2005. – T. 7. – № 2. – C.60.

59. Gennatas, C. The Genetics of Ovarian Cancer / C. Gennatas – InTech, 2013. DOI: 10.5772/54541. Available from: <https://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-a-clinical-and-translational-update/the-genetics-of-ovarian-cancer/>

60. Gowen, L.C. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage / L.C. Gowen, A.V Avrutskaya, A.M. Latour, B.H. Koller, S.A. Leadon //

Science – 1998. – T. 281. – № 5379. – C. 1009 – 1012.

61. Groep, P., Pathology of hereditary breast cancer / P. Groep, E. van der Wall, P. J. van Diest // Cell. Oncol. – 2011. – T. 34 – № 2 – C. 71 – 88.

62. Hall, J.M. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 / J.M. Hall, M.K. Lee, B. Newman, J.E. Morrow, L.A. Anderson, B. Huey, M.C. King // Science – 1990. – T. 250. – № 4988. – C. 1684 – 1689.

63. Hall, M.J. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer / M.J. Hall, J.E. Reid, L.A. Burbidge, D. Pruss, A.M. Deffenbaugh, C. Frye, R.J. Wenstrup, B.E. Ward, T.A. Scholl, W.W. Noll. // Cancer – 2009. – T. 115. – № 10. – C. 2222 – 2233.

64. Hamel, N. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations / N. Hamel, B.J. Feng, L. Foretova, D. Stoppa-Lyonnet, S.A. Narod, E.N. Imyanitov, O. Sinilnikova, L. Tihomirova, J. Lubinski, J. Gronwald, B. Gorski, T.V. Hansen, F.C. Nielsen // Eur. J. Hum. Genet. – 2011. – T. 19. – № 3. – C. 300 – 306.

65. Harter, P. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study / P. Harter, T. Johnson, D. Berton-Rigaud, S.-Y. Park, M. Friedlander, J.M. del Campo, M. Shimada, F. Forget, M.R. Mirza, N. Colombo, C. Zamagni, J.K. Chan, M. Imhof, T.J. Herzog, D. O'Donnell, F. Heitz, K. King, S. Stinnett, C. Barrett, M. Jobanputra, C.-F. Xu, A. du Bois // Gynecol. Oncol. – 2016. – T. 140. – № 3. – C. 443 – 449.

66. Heijden M.S. In vivo Therapeutic Responses Contingent on Fanconi Anemia/BRCA2 Status of the Tumor / M.S. van der Heijden, J.R. Brody, D.A. Dezentje, E. Gallmeier, S.C. Cunningham, M.J. Swartz, A.M. DeMarzo, G.J. Offerhaus, W.H. Isacoff, R.H. Hruban, S.E. Kern. // Clin. Cancer Res. – 2005. – T. 11 – № 20. – C. 7508 – 7515.

67. Hempling R.E. Lack of activity of 5-fluorouracil plus mitomycin-C as salvage therapy in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer: results of a phase II trial / R.E. Hempling, M.S. Piver, T.R. Baker, C. O'Neill Mullen // Eur. J. Gynaecol. Oncol. –

1994. – T. 15. – № 3. – C. 165 – 169.

68. Hennessy B.T. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer / B.T. Hennessy, K.M. Timms, M.S. Carey, A. Gutin, L.A. Meyer, D.D. Flake, V. Abkevich, J. Potter, D. Pruss, P. Glenn, Y. Li, J. Li, A.M. Gonzalez-Angulo, K.S. McCune, M. Markman, R.R. Broaddus, J.S. Lanchbury, K.H. Lu, G.B. Mills // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – T. 28. – № 22. – C. 3570 – 3576.

69. Hollis, R.L. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer / R.L. Hollis, M. Churchman, C. Gourley // *Onco. Targets. Ther.* – 2017. – T. 10. – C. 2539 – 2551.

70. Holloman, W.K. Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination / W.K. Holloman // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2011. – T. 18. – № 7. – C. 748 – 754.

71. Honrado, E. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications / E. Honrado, J. Benítez, J. Palacios // *Mod. Pathol.* – 2005. – T. 18. – № 10. – C.1305 – 1320.

72. Hoogerbrugge, N. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer / N. Hoogerbrugge, P. Bult, L.M. de Widt-Levert, L.V Beex, L.A. Kiemeney, L. Ligtenberg, L.F. Massuger, C. Boetes, P. Manders, H.G. Brunner // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – T. 21. – № 1. – C. 41 – 45.

73. Hosey, A.M. Molecular Basis for Estrogen Receptor Deficiency in BRCA1-Linked Breast Cancer / A.M. Hosey, J.J. Gorski, M.M. Murray, J.E. Quinn, W.Y. Chung, G.E. Stewart, C.R. James, S.M. Farragher, J.M. Mulligan, A.N. Scott, P.A. Dervan, P.G. Johnston, F.J. Couch, P.A. Daly, E. Kay, A. McCann, P.B. Mullan, D.P. Harkin // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – T. 99. – № 22. – C. 1683 – 1694.

74. Hout, A.H. A DGGE system for comprehensive mutation screening of BRCA1 and BRCA2: application in a Dutch cancer clinic setting / A.H. van der Hout,

A.M. van den Ouweland, R.B. van der Luijt, H. J. Gille, D. Bodmer, H. Brüggewirth, I.M. Mulder, P. van der Vlies, P. Elfferich, M.T. Huisman, A.M. ten Berge, J. Kromosoeto, R.P. Jansen, P.H. van Zon, T. Vriesman, N. Arts, M.B. Lange, J.C. Oosterwijk, H. Meijers-Heijboer, M.G. Ausems, N. Hoogerbrugge, S. Verhoef, D.J. Halley, Y.J. Vos, F. Hogervorst, M. Ligtenberg, R.M. Hofstra // *Hum. Mutat.* – 2006. – T. 27. – № 7. – C. 654 – 666.

75. Howlett, N.G. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia / N.G. Howlett, T. Taniguchi, S. Olson, B. Cox, Q. Waisfisz, C. De Die-Smulders, N. Persky, M. Grompe, H. Joenje, G. Pals, H. Ikeda, E.A. Fox, A.D. D'Andrea // *Science* – 2002. – T. 297. – № 5581. – C. 606 – 609.

76. Hyman, D.M. Topotecan in patients with BRCA-associated and sporadic platinum-resistant ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers / D.M. Hyman, Q. Zhou, A.G. Arnold, R.N. Grisham, A. Iasonos, N.D. Kauff, D. Spriggs // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – T. 123. – № 2. – C. 196 – 199.

77. Hyman, D.M. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer / D.M. Hyman, Q. Zhou, A. Iasonos, R.N. Grisham, A.G. Arnold, M.F. Phillips, J. Bhatia, D.A. Levine, C. Aghajanian, K. Offit, R.R. Barakat, D.R. Spriggs, N.D. Kauff // *Cancer* – 2012. – T. 118. – № 15. – C. 3703 – 3709.

78. Jacobs, I.J. Clonal origin of epithelial ovarian carcinoma: analysis by loss of heterozygosity, p53 mutation, and X-chromosome inactivation / I.J. Jacobs, M.F. Kohler, R.W. Wiseman, J.R. Marks, R. Whitaker, B.A. Kerns, P. Humphrey, A. Berchuck, B.A. Ponder, R.C. Bast // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1992. – T. 84 – № 23. – C.1793 – 1798.

79. Johannesdottir, G. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients / G. Johannesdottir, J. Gudmundsson, J.T. Bergthorsson, A. Arason, B.A. Agnarsson, G. Eiriksdottir, O.T. Johannsson, A. Borg, S. Ingvarsson, D.F. Easton, V. Egilsson, R.B. Barkardottir // *Cancer Res.* – 1996. – T. 56. – № 16. – C. 3663 – 3665.

80. Jóhannsson, O.T. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden / O.T. Jóhannsson, J. Ranstam, A. Borg, H. Olsson // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – T. 16. – № 2. – C. 397 – 404.

81. Jones, L.P. Promotion of mammary cancer development by tamoxifen in a mouse model of Brca1-mutation-related breast cancer / L.P. Jones, M. Li, E.D. Halama, Y. Ma, R. Lubet, C.J. Grubbs, C.-X. Deng, E.M. Rosen, P.A. Furth // *Oncogene* – 2005. – T. 24. – № 22. – C. 3554 – 3562.

82. Kadouri, L. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations / L. Kadouri, A. Hubert, Y. Rotenberg, T. Hamburger, M. Sagi, C. Nechushtan, D. Abeliovich, T. Peretz // *J. Med. Genet.* – 2007. – T. 44. – № 7. – C. 467 – 471.

83. Kaufman, B. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation / B. Kaufman, R. Shapira-Frommer, R.K. Schmutzler, M.W. Audeh, M. Friedlander, J. Balmaña, G. Mitchell, G. Fried, S.M. Stemmer, A. Hubert, O. Rosengarten, M. Steiner, N. Loman, K. Bowen, A. Fielding, S.M. Domchek // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – T. 33. – № 3. – C. 244 – 250.

84. Kaye, S.B. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer / S.B. Kaye, J. Lubinski, U. Matulonis, J.E. Ang, C. Gourley, B.Y. Karlan, A. Amnon, K.M. Bell-McGuinn, L.-M. Chen, M. Friedlander, T. Safra, I. Vergote, M. Wickens, E.S. Lowe, J. Carmichael, B. Kaufman // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – T. 30. – № 4. – C. 372 – 379.

85. Kim, T.M. Deletion of BRCA2 exon 27 causes defects in response to both stalled and collapsed replication forks / T.M. Kim, M.Y. Son, S. Dodds, L. Hu, P. Hasty // *Mutat. Res.* – 2014. – T. 766–767. – C. 66 – 72.

86. Konstantinopoulos, P.A. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer / P.A. Konstantinopoulos, R. Ceccaldi, G.I. Shapiro, A.D. D'Andrea // *Cancer Discov.* – 2015. – T. 5. – № 11. – C.

1137 – 1154.

87. Kotsopoulos, J. Androgens and breast cancer / J. Kotsopoulos, S.A. Narod // *Steroids* – 2012. – T. 77. – № 1–2. – C. 1 – 9.

88. Kotsopoulos, J. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status / J. Kotsopoulos, B. Rosen, I. Fan, J. Moody, J. R. McLaughlin, H. Risch, T. May, P. Sun, S. A. Narod // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – T. 140. – № 1. – C. 42 – 47.

89. Kwa, M. Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: Improved Outcome After Intraperitoneal (IP) Cisplatin / M. Kwa, S. Edwards, A. Downey, E. Reich, R. Wallach, J. Curtin, F. Muggia // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – T. 21. – № 5. – C. 1468 – 1473.

90. Lafarge, S. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway / S. Lafarge, V. Sylvain, M. Ferrara, Y.-J. Bignon // *Oncogene* – 2001. – T. 20. – № 45. – C. 6597 – 6606.

91. Lavie, O. Clinical and Pathological Characteristics of Incidental Diagnostic Early Occult Malignancy After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA Mutation Carriers / O. Lavie, M.G. Moskoviz, R. Auslender, O. Gerner, A. Bitterman, G. Younes, Y. Segev // *Int. J. Gynecol. Cancer* – 2016. – T. 26. – № 2. – C. 233 – 239.

92. Le, T. Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking / T. Le, K. Williams, M. Senterman, L. Hopkins, W. Faught, M. Fung-Kee-Fung // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – T. 106. – № 1. – C. 160 – 163.

93. Leary, A. Primary Surgery or Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: The Debate Continues... / A. Leary, R. Cowan, D. Chi, S. Kehoe, M. Nankivell // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* – 2016. – T. 36. – C. 153 – 162.

94. Ledermann, J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial / J. Ledermann, P. Harter, C.

Gourley, M. Friedlander, I. Vergote, G. Rustin, C.L. Scott, W. Meier, R. Shapira-Frommer, T. Safra, D. Matei, A. Fielding, S. Spencer, B. Dougherty, M. Orr, D. Hodgson, J.C. Barrett, U. Matulonis // *Lancet Oncol.* – 2014. – T. 15. – № 8. – C. 852 – 861.

95. Leunen, K. Does Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy in a Dose-Dense Regimen Enhance Survival of BRCA-Related Ovarian Cancer Patients? / K. Leunen, I. Cadron, T. Van Gorp, F. Amant, P. Berteloot, P. Neven, E. Legius, I. Vergote // *Int. J. Gynecol. Cancer* – 2009. – T. 19. – № 9. – C. 1501 – 1504.

96. Levy-Lahad, E. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. / E. Levy-Lahad, R. Catane, S. Eisenberg, B. Kaufman, G. Hornreich, E. Lishinsky, M. Shohat, B.L. Weber, U. Beller, A. Lahad // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – T. 60. – № 5. – C. 1059 – 1067.

97. Liu, S. BRCA1 regulates human mammary stem/progenitor cell fate / S. Liu, C. Ginestier, E. Charafe-Jauffret, H. Foco, C.G. Kleer, S.D. Merajver, G. Dontu, M.S. Wicha // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – T. 105. – № 5. – C. 1680 – 1685.

98. Lynch, H.T. Hereditary ovarian carcinoma: Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management / H.T. Lynch, M.J. Casey, C.L. Snyder, C. Bewtra, J.F. Lynch, M. Butts, A.K. Godwin // *Mol. Oncol.* – 2009. – T. 3. – № 2. – C. 97 – 137.

99. Magwood, A.C. High Levels of Wild-Type BRCA2 Suppress Homologous Recombination / A.C. Magwood, M.M. Mundia, M.D. Baker // *J. Mol. Biol.* – 2012. – T. 421. – № 1. – C. 38 – 53.

100. Mantia-Smaldone, G. The immunomodulatory effects of pegylated liposomal doxorubicin are amplified in BRCA1– deficient ovarian tumors and can be exploited to improve treatment response in a mouse model / G. Mantia-Smaldone, L. Ronner, A. Blair, V. Gamerman, C. Morse, S. Orsulic, S. Rubin, P. Gimotty, S. Adams // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – T. 133. – № 3. – C. 584 – 590.

101. Markman, M. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and

paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study / M. Markman, J. Blessing, S.C. Rubin, J. Connor, P. Hanjani, S. Waggoner, S. Waggoner // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – T. 101. – № 3. – C. 436 – 440.

102. Martin, L.P. Platinum Resistance: The Role of DNA Repair Pathways / L.P. Martin, T.C. Hamilton, R. J. Schilder // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – T. 14. – № 5. – C. 1291 – 1295.

103. Martinez-Rivera, M. Resistance and gain-of-resistance phenotypes in cancers harboring wild-type p53 / M. Martinez-Rivera, Z.H. Siddik // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – T. 83. – № 8. – C.1049 – 1062.

104. Massad, L.S. Salvage mitomycin/5-fluorouracil after platinum-based therapy for women with advanced ovarian cancer and related gynecologic malignancies / L.S. Massad, E. Wagley, L. Winkelman, S. Lincoln, E.L. Yordan, K. de Geest, G.D. Wilbanks // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1994. – T. 15. – № 5. – C. 337 – 342.

105. Mavaddat, N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N.D. Barrowdale, I.L. Andrulis, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – T. 21. – № 1. – C. 134 – 147.

106. McLaughlin, J.R. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2 / J.R. McLaughlin, B. Rosen, J. Moody, T. Pal, I. Fan, P.A. Shaw, H.A. Risch, T.A. Sellers, P. Sun, S.A. Narod // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – T. 105. – № 2. – C. 141 – 148.

107. Meindl, A. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts / A. Meindl, N. Ditsch, K. Kast // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2011. – T. 108. – № 19. – C. 323 – 330.

108. Menzel, T.A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance / T. Menzel, V. Nähse-Kumpf, A.N. Kousholt, D.K. Klein, C. Lund-Andersen, M. Lees, J.V. Johansen, R.G. Syljuåsen, C.S. Sørensen // *EMBO Rep.* – 2011. – T. 12. – № 7. – C. 705 – 712.

109. Metcalfe, K. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K. Metcalfe, H.T. Lynch, P. Ghadirian, N. Tung, I. Olivotto, E. Warner, O.I. Olopade, A. Eisen, B. Weber, J. McLennan, P. Sun, W.D. Foulkes, S.A. Narod // *J Clin Oncol.* – T. 22. – C. 2328 – 2335.

110. Miki, Y. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 / Y. Miki, J. Swensen, D. Shattuck-Eidens, P.A. Futreal, K. Harshman, S. Tavtigian, Q. Liu, C. Cochran, L.M. Bennett // *Science* – 1994. – T. 266 – № 5182. – C. 66 – 71.

111. Moiseyenko, V.M. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation / V.M. Moiseyenko, V.A. Chubenko, F.V. Moiseyenko, A.S. Zhabina, T.V. Gorodnova, Y.I. Komarov, A.A. Bogdanov, A.P. Sokolenko, E.N. Imyanitov // *Med. Oncol.* – 2014. – T. 31. – № 10. – C. 199.

112. Monk, B.J. Trabectedin as a chemotherapy option for patients with BRCA deficiency / B.J. Monk, D. Lorusso, A. Italiano, S.B. Kaye, M. Aracil, A. Tanović, M. D'Incalci // *Cancer Treat. Rev.* – 2016. – T. 50. – C. 175 – 182.

113. Moyer, V.A. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V.A. Moyer, U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – T. 160. – № 4. – C. 271 – 281.

114. Moynahan, M.E. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation / M.E. Moynahan, T.Y. Cui, M. Jasin // *Cancer Res.* – 2001. – T. 61. – № 12. – C. 4842 – 4850.

115. Muraji, M. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery / M. Muraji, T. Sudo, S. Iwasaki, S. Ueno, S. Wakahashi, S. Yamaguchi, K. Fujiwara, R. Nishimura // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – T. 131. – № 3. – C. 531 – 534.

116. National Comprehensive Cancer Network NCCN guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian /

National Comprehensive Cancer Network – 2015.

117. O'Donovan, P.J. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. / P.J. O'Donovan, D.M. Livingston // *Carcinogenesis* – 2010. – T. 31. – № 6. – C. 961 – 967.

118. O'Connor, O.L. The PARP Inhibitor AZD2461 Provides Insights into the Role of PARP3 Inhibition for Both Synthetic Lethality and Tolerability with Chemotherapy in Preclinical Models / O.L. O'Connor, S.L. Rulten, A.N. Cranston, R. Odedra, H. Brown, J.E. Jaspers, L. Jones, C. Knights, B. Evers, A. Ting, R.H. Bradbury, M. Pajic, S. Rottenberg, J. Jonkers, D. Rudge, N.M. B. Martin, K.W. Caldecott, A. Lau, M.J. O'Connor // *Cancer Res.* – 2016. – T. 76. – № 20. – C. 6084 – 6094.

119. Orr K.S. The BRCA1 and BRCA2 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes — Implications for DNA Damage Response, DNA Repair and Cancer Therapy InTech, 2015. DOI: 10.5772/59996. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-dna-repair/the-brca1-and-brca2-breast-and-ovarian-cancer-susceptibility-genes-implications-for-dna-damage-respo>

120. Osher, D.J. Melphalan as a treatment for BRCA-related ovarian carcinoma: can you teach an old drug new tricks? / D.J. Osher, Y.B. Kushner, J. Arseneau, W.D. Foulkes // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – T. 64. – № 10. – C. 924 – 926.

121. Pal, T. Improved survival in BRCA2 carriers with ovarian cancer / T. Pal, J. Permuth-Wey, R. Kapoor, A. Cantor, R. Sutphen // *Fam. Cancer* – 2007. – T. 6. – № 1. – C. 113 – 119.

122. Palomba, G. Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from Sardinia / G. Palomba, M. Budron, N. Olmeo, F. Atzori, M.T. Ionta, F. Tanda, A. Cossu, G. Palmieri // *Oncol. Lett.* – 2014. – T. 7. – № 4. – C. 948 – 952.

123. Petrillo, M. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer / M. Petrillo, G.F. Zannoni, L. Tortorella, L.P. Anchora, V. Salutari, A. Ercoli, P.A. Margariti, G. Scambia, A. Fagotti // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – T. 211 – № 6(632). – C. 1 – 8.

124. Pharoah, P.D. Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group / P.D. Pharoah, D.F. Easton, D.L. Stockton, S. Gayther, B.A. Ponder // *Cancer Res.* – 1999. – T. 59. – № 4. – C. 868 – 871.

125. Pujade-Lauraine, E. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial / E. Pujade-Lauraine, F. Hilpert, B. Weber, A. Reuss, A. Poveda, G. Kristensen, R. Sorio, I. Vergote, P. Witteveen, A. Bamias, D. Pereira, P. Wimberger, A. Oaknin, M.R. Mirza, P. Follana, D. Bollag, I. Ray-Coquard // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – T. 32. – № 13. – C. 1302 – 1308.

126. Quinn, J.E. BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer / J.E. Quinn, J.E. Carser, C.R. James, R.D. Kennedy, D.P. Harkin // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – T. 113. – № 1. – C. 134 – 142.

127. Quinn, J.E. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis / J.E. Quinn, R.D. Kennedy, P.B. Mullan, P.M. Gilmore, M. Carty, P. G. Johnston, D.P. Harkin // *Cancer Res.* – 2003. – T. 63. – № 19. – C. 6221 – 6228.

128. Quinn, J.E. BRCA1 mRNA Expression Levels Predict for Overall Survival in Ovarian Cancer after Chemotherapy / J.E. Quinn, C.R. James, G.E. Stewart, J.M. Mulligan, P. White, G.K. Chang, P.B. Mullan, P.G. Johnston, R.H. Wilson, D.P. Harkin // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – T. 13. – № 24. – C. 7413 – 7420.

129. Rebbeck, T.R. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer / T.R. Rebbeck, N. Mitra, F. Wan, I. Andrulis // *JAMA.* – 2015. – T. 313. – № 13. – C. 1347.

130. Redman, C. Phase II study of combination 4'-epidoxorubicin and mitomycin C in recurrent epithelial ovarian cancer / C. Redman, F. Lawton, N. Stuart, M. O'Brien, J. Buxton, J. Mould, A. Chetiyawardana, M. Crawford, M. Patterson, V. Sykes // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1989. – T. 23. – № 1. – C. 51 – 53.

131. Roy, R. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of

genome protection / R. Roy, J. Chun, S.N. Powell // *Nat. Rev. Cancer* – 2012. – T. 12. – № 1. – C. 68 – 78.

132. Rudaitis, V. BRCA1/2 Mutation Status Is an Independent Factor of Improved Survival for Advanced (Stage III–IV) Ovarian Cancer / V. Rudaitis, T. Zvirblis, D. Kanopiene, D. Janulynaite, L. Griskevicius, R. Janavicius // *Int. J. Gynecol. Cancer* – 2014. – T. 24 – № 8. – C. 1395 – 1400.

133. Safra, T. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin / T. Safra, L. Borgato, M.O. Nicoletto, L. Rolnitzky, S. Pelles-Avraham, R. Geva, M.E. Donach, J. Curtin, A. Novetsky, T. Grenader, W.-C. V Lai, A. Gabizon, L. Boyd, F. Muggia // *Mol. Cancer Ther.* – 2011. – T. 10. – № 10. – C. 2000 – 2007.

134. Safra, T. The Effect of Germ-Line BRCA Mutations on Response to Chemotherapy and Outcome of Recurrent Ovarian Cancer / T. Safra, O. Rogowski, F.M. Muggia // *Int. J. Gynecol. Cancer* – 2014. – T. 24. – № 3. – C. 488 – 495.

135. Samouelian, V. Chemosensitivity and radiosensitivity profiles of four new human epithelial ovarian cancer cell lines exhibiting genetic alterations in BRCA2, TGFbeta-RII, KRAS2, TP53 and/or CDKN2A/ V. Samouelian, C.M. Maugard, M. Jolicoeur, R. Bertrand, S.L. Arcand, P.N. Tonin, D.M. Provencher, A.-M. Mes-Masson // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2004. – T. 54. – № 6. – C. 497 – 504.

136. Santarosa, M. Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1-defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers / M. Santarosa, L. Del Col, E. Tonin, A. Caragnano, A. Viel, R. Maestro // *Mol. Cancer Ther.* – 2009. – T. 8. – № 4. – C. 844 – 854.

137. Sawyer, S.L. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype / S.L. Sawyer, L. Tian, M. Kähkönen, J. Schwartzentruber, M. Kircher, University of Washington Centre for Mendelian Genomics, FORGE Canada Consortium, J. Majewski, D.A. Dymant, A.M. Innes, K.M. Boycott, L.A. Moreau, J.S. Moilanen, R.A. Greenberg // *Cancer Discov.* – 2015. – T. 5. – № 2. – C. 135 – 142.

138. Schlacher, K. Double-Strand Break Repair-Independent Role for BRCA2 in

Blocking Stalled Replication Fork Degradation by MRE11 / K. Schlacher, N. Christ, N. Siaud, A. Egashira, H. Wu, M. Jasin // *Cell*. – 2011. – T. 145. – № 4. – C. 529 – 542.

139. Shimizu, Y. A phase II study of combined CPT-11 and mitomycin-C in platinum refractory clear cell and mucinous ovarian carcinoma / Y. Shimizu, S. Umezawa, K. Hasumi // *Ann. Acad. Med. Singapore* – 1998. – T. 27. – № 5. – C. 650 – 656.

140. Shin, S. BRCA2 cooperates with histone acetyltransferases in androgen receptor-mediated transcription / S. Shin, I.M. Verma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – T. 100. – № 12. – C. 7201 – 7206.

141. Siddik, Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance / Z.H. Siddik // *Oncogene*. – 2003. – T. 22. – № 47. – C. 7265 – 7279.

142. Silva, L. Da Pathology of hereditary breast cancer / L. Da Silva, S.R. Lakhani // *Mod. Pathol.* – 2010. – T. 23. – C. 46–51.

143. Sokolenko, A.P. Candidate gene analysis of BRCA1/2 mutation-negative high-risk Russian breast cancer patients / A.P. Sokolenko, E.V. Preobrazhenskaya, S.N. Aleksakhina, A.G. Iyevleva, N.V. Mitiushkina, O.A. Zaitseva, O.S. Yatsuk, V.I. Tiurin, T.N. Strelkova, A.V. Togo, E.N. Imyanitov // *Cancer Lett.* – 2015. – T. 359. – № 2. – C. 259 – 261.

144. Sokolenko, A.P. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers / A.P. Sokolenko, E.L. Savonevich, A.O. Ivantsov, G.A. Raskin, E.S. Kuligina, T.V. Gorodnova, E.V. Preobrazhenskaya, M.A. Kleshchov, V.I. Tiurin, M.S. Mukhina, K.B. Kotiv, A.V. Shulga, S.G. Kuznetsov, I.V. Berlev, E.N. Imyanitov // *Cancer Lett.* – 2017. – T. 397. – C. 127 – 132.

145. Staples J. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer / J. Staples, A. Goodman. - InTech, 2013. DOI: 10.5772/52888. Available from: <https://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-a-clinical-and-translational-update/parp-inhibitors-in-ovarian-cancer>

146. Strodal, B. A systematic review of genes involved in the inverse resistance

relationship between cisplatin and paclitaxel chemotherapy: Role of BRCA1 / B. Strodal, R. Davey // *Curr. Cancer Drug Targets* – 2009. – T. 9. – № 3. – C. 354 – 365.

147. Sun, C. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis / C. Sun, N. Li, D. Ding, D. Weng, L. Meng, G. Chen, D. Ma // *PLoS One*. – 2014. – T. 9 – № 5. – C. 95285.

148. Sung, M. BRCA1 regulates microtubule dynamics and taxane-induced apoptotic cell signaling / M. Sung, P. Giannakakou // *Oncogene* – 2014. – T. 33. – № 11. – C. 1418 – 1428.

149. Suspitsin, E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients / E.N. Suspitsin, N.Y. Sherina, D.N. Ponomariova, A.P. Sokolenko, A.G. Iyevleva, T.V. Gorodnova, O.A. Zaitseva, O.S. Yatsuk, A.V. Togo, N.N. Tkachenko, G.A. Shiyanov, O.S. Lobeiko, N.Y. Krylova, D.E. Matsko, S.Y. Maximov, A.F. Urmancheyeva, N.V. Porhanova, E.N. Imyanitov // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2009. – T. 7. – № 1. – C. 5.

150. Synowiec, A. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1-linked versus sporadic ovarian cancer patients / A. Synowiec, G. Wcisło, L. Bodnar, B. Górski, J. Szenajch, K. Szarlej-Wcisło, C. Szczylik // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2016. – T. 14. – C. 1.

151. Tagliaferri, P. BRCA1/2 genetic background-based therapeutic tailoring of human ovarian cancer: hope or reality? / P. Tagliaferri, M. Ventura, F. Baudi, I. Cucinotto, M. Arbitrio, M.T. Di Martino // *J. Ovarian Res.* – 2009. – T. 2. – C. 14.

152. Tan, D.S.P. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? / D.S.P. Tan, S.B. Kaye // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* – 2015. – T. 35. – C. 114 – 121.

153. Tan, D.S.P. "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 mutations / D.S.P. Tan, C. Rothermundt, K. Thomas, E. Bancroft, R. Eeles, S. Shanley, A. Ardern-Jones, A. Norman, S.B. Kaye,

M.E. Gore // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – T. 26 – № 34. – C. 5530 – 5536.

154. Tan, D.S.P. Implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer / D.S.P. Tan, T.A. Yap, M. Hutka, P. Roxburgh, J. Ang, S. Banerjee, E. Grzybowska, C. Gourley, M.E. Gore, S.B. Kaye // *Eur. J. Cancer* – 2013. – T. 49. – № 6. – C. 1246 – 1253.

155. Tan, D.S.P. Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies / D.S.P. Tan, C. Marchiò, J.S. Reis-Filho // *Clin. Pathol.* – 2008. – T. 61. – C. 1073 – 1082.

156. Tassone, P. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells / P. Tassone, P. Tagliaferri, A. Perricelli, S. Blotta, B. Quaresima, M.L. Martelli, A. Goel, V. Barbieri, F. Costanzo, C.R. Boland, S. Venuta // *Br. J. Cancer* – 2003. – T. 88. – № 8. – C. 1285 – 1291.

157. Teixeira, N. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk / N. Teixeira, E. Mourits, J.R. Vos, D.M. van der Kolk, L. Jansen, J.C. Oosterwijk, G.H. Bock // *Maturitas* – 2015. – T. 82. – № 2. – C. 197 – 202.

158. Thompson, D. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers / D. Thompson, D.F. Easton // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – T. 94. – № 18. – C. 1358 – 1365.

159. Thorn, C.F. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. / C.F. Thorn, C. Oshiro, S. Marsh, T. Hernandez-Boussard, H. McLeod, T.E. Klein, R.B. Altman // *Pharmacogenet. Genomics* – 2011. – T. 21. – № 7. – C. 440 – 446.

160. Turner, N.C. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype / N.C. Turner, J.S. Reis-Filho // *Oncogene* – 2006. – T. 25. – № 43. – C. 5846 – 5853.

161. Vencken, P.M. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients / P.M. Vencken, M. Kriege, D. Hoogwerf, S. Beugelink, M.E. van der Burg, M.J. Hooning, E.M. Berns, A. Jager, M. Collée, C.W. Burger, C. Seynaeve // *Ann. Oncol.* – 2011. – T. 22. – № 6. – C. 1346 – 1352.

162. Vencken, P.M. Outcome of BRCA1- compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands / P.M. Vencken, W. Reitsma, M. Kriege, E. Mourits, G.H. de Bock, J.A. de Hullu, A.M. van Altena, K.N. Gaarenstroom, A. Vasen, M.A. Adank, M.K. Schmidt, M. van Beurden, R.P. Zweemer, F. Rijcken, B.F. M. Slangen, C.W. Burger, C. Seynaeve // *Ann. Oncol.* – 2013. – T. 24 – № 8. – C. 2036 – 2042.

163. Villalona-Calero, M.A. Veliparib Alone or in Combination with Mitomycin C in Patients with Solid Tumors With Functional Deficiency in Homologous Recombination Repair / M.A. Villalona-Calero, W. Duan, W. Zhao, K. Shilo, L.J. Schaaf, J. Thurmond, J.A. Westman, J. Marshall, L. Xiaobai, J. Ji, J. Rose, M. Lustberg, T. Bekaii-Saab, A. Chen, C. Timmers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – T. 108. – № 7. – C. 437.

164. Welcsh, P.L. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer / P.L. Welcsh, M.C. King // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – T. 10. – № 7. – C. 705 - 713.

165. Wooster, R. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 / R. Wooster, S.L. Neuhausen, J. Mangion, Y. Quirk, D. Ford, N. Collins, K. Nguyen, S. Seal, T. Tran, D. Averill // *Science* – 1994. – T. 265. – № 5181. – C. 2088 – 2090.

166. Xu, X. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis of stage IIIc–IV high-grade serous ovarian cancer / X. Xu, F. Deng, M. Lv, X. Chen // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – T. 295. – № 2. – C. 451 – 458.

167. Yang, D. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer / D. Yang, S. Khan, Y. Sun, K. Hess, I. Shmulevich, A.K. Sood, W. Zhang // *JAMA.* – 2011. – T. 306. – № 14. – C. 1557.

168. Ying, S. Mre11-Dependent Degradation of Stalled DNA Replication Forks Is Prevented by BRCA2 and PARP1 / S. Ying, F.C. Hamdy, T. Helleday // *Cancer Res.* – 2012. – T. 72. – № 11. – C. 2814 – 2821.

169. Yoshida, K. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage / K. Yoshida, Y. Miki // *Cancer Sci.* – 2004. – T. 95. – № 11. – C. 866 – 871.

170. Yun, J. 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 / J. Yun, Q. Zhong, J.-Y. Kwak, W.-H. Lee // *Oncogene.* – 2005. – T. 24. – № 25. – C. 4009 – 4016.

171. Zakhour, M. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers / M. Zakhour, Y. Danovitch, J. Lester, B.J. Rimel, C.S. Walsh, A.J. Li, B.Y. Karlan, I. Cass // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – T. 143 – № 2. – C. 231 – 235.

172. Zhang, J. The role of BRCA1 in homologous recombination repair in response to replication stress: significance in tumorigenesis and cancer therapy / J. Zhang // *Cell Biosci.* – 2013. – T. 3. – № 1. – C. 11.

173. Zhang, J. Altered expression of FANCL confers mitomycin C sensitivity in Calu-6 lung cancer cells / J. Zhang, X. Wang, C. Lin, P. Fei // *Cancer Biol. Ther.* – 2006. – T. 5 – № 12. – C. 1632 – 1636.

174. Zheng, L. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor / L. Zheng, L.A. Annab, C.A. Afshari, W.H. Lee, T.G. Boyer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – T. 98. – № 17. – C. 9587 – 9592.

175. Zhong, Q. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. / Q. Zhong, H.-L. Peng, X. Zhao, L. Zhang, W.-T. Hwang // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – T. 21. – № 1. – C. 211 – 220.

176. Zhou, C. Role of BRCA1 in cellular resistance to paclitaxel and ionizing radiation in an ovarian cancer cell line carrying a defective BRCA1 / C. Zhou, J.L. Smith, J. Liu // *Oncogene* – 2003. – T. 22. – № 16. – C. 2396 – 2404.

177. Zweemer, R.P. Survival analysis in familial ovarian cancer, a case control study. / R. P. Zweemer, R.H. Verheijen, J.W. Coebergh, I.J. Jacobs, P.J. van Diest, J.J. Gille, S. Skates, F.H. Menko, L.P. Ten Kate, P. Kenemans // *Eur. J. Obstet. Gynecol.*

Reprod. Biol. – 2001. – Т. 98. – № 2. – С. 219 – 223.

178. Fact Sheets by Cancer [Электронный ресурс]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (accessed: 28.01.2017).

179. Worldwide data | World Cancer Research Fund International [Электронный ресурс]. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (accessed: 28.01.2017).

180. Cancer Genome Atlas, Molecular Profiling of Serous Ovarian Cancer. Data retrieved from cBio Cancer Genomics Portal. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cbioportal.org/> (accessed: 09.12.2017).