

На правах рукописи

КОТИВ

Христина Богдановна

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКА**

14.01.12 – онкология

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Берлев Игорь Викторович доктор медицинских наук, профессор

Имянитов Евгений Наумович доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий онкогинекологическим отделением

Иванов Андрей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197759, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Лариса Валентиновна Филатова

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, тела и шейки матки (Аксель Е.М., 2015). В мире ежегодно диагностируют более 238 тысяч случаев заболевания и более 150 тысяч больных погибают от злокачественных опухолей яичника. В России, как и во всем мире, у большинства пациенток диагноз устанавливают на III и IV стадии заболевания (40,4% и 20,5% случаев). Показатель 5-летней выживаемости не превышает 30-50% (Gennatas С., 2013; Аксель Е.М., 2015; Каприн А.Д. и соавт., 2016).

В последние годы научные исследования направлены на индивидуализацию лечения на основании выявления клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания. 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 (Tutt A. et al., 2002; Kennedy D.F., 2004; Yoshida K. et al., 2004; Roy R. et al., 2012; Tan D.S. et al., 2015). 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. 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 стандартом лекарственного лечения первой линии больных РЯ, вне зависимости от гистологической формы

опухоли, статуса генов BRCA, является платиносодержащая химиотерапия в комбинации с таксанами. BRCA1-ассоциированные опухоли проявляют высокую чувствительность к ДНК-повреждающим агентам – препаратам платины (Tan D.S. et al., 2011; Alsop P. et al., 2012; Bolton L.M. et al., 2012; Sun C. et al., 2014). Результаты исследований относительно эффективности таксанов в лечении BRCA1-позитивного РЯ противоречивы (Quinn J.E. et al., 2003; Zhou C. et al., 2003; Chabaliere C. et al., 2006; Markman M., 2006; Leunen K. et al., 2009; Stordal B. et al., 2009; Tan D.S. et al., 2013; Sung M. et al., 2014; Хохлова С.В., 2015; Hollis R.L. et al., 2017). В то же время доклинические и клинические исследования демонстрируют высокую чувствительность BRCA1-ассоциированных опухолей к препарату митомицин (van der Heijden M.S. et al., 2005; Yun J. et al., 2005; Zhang J. et al., 2006; Santarosa M. et al., 2008; Moiseyenko V.M. et al., 2014). Совершенствование подходов лекарственного лечения, разработка новых схем терапии на основании молекулярно-биологических особенностей опухоли способствует повышению безрецидивной и общей выживаемости больных.

Степень разработанности темы

Дефицит функции генов BRCA в клетках опухоли предоставляет уникальные терапевтические возможности. В связи с нарушением восстановления двойных разрывов нити, BRCA-дефицитные опухоли демонстрируют высокую чувствительность к препаратам, точкой приложения которых является ДНК клетки (Fasano J. et al., 2009). Чувствительность опухоли с дефицитом функции генов BRCA к различным цитостатикам широко изучена в лабораторных экспериментах. В большинстве клинических исследований изучалась эффективность схем химиотерапии при лечении рецидивов заболевания.

Таксаны являются одним из компонентов первой линии химиотерапии РЯ, однако, их эффективность в лечении больных

BRCA1-ассоциированными опухолями не определена. В ряде работ продемонстрирована сниженная чувствительность к таксанам (Tassone P. et al., 2003; Cbabalier C. et al., 2006; Quinn J.E. et al., 2009; Хохлова С.В., 2015), в некоторых исследованиях получены противоположные результаты (Zbou C. et al., 2003). Доклинические исследования демонстрируют резистентность BRCA1-ассоциированных опухолей к препаратам, обладающим противомикротрубочковой активностью (Quinn J.E. et al., 2007). Наиболее убедительно в ряде работ показана повышенная чувствительность к цисплатину и митомицину (Moyanban M.E. et al., 2001; Yun J., et al., 2005; Santarosa M. et al., 2009). В настоящее время нет единого мнения относительно наиболее эффективной схемы химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным РЯ. Влияние наличия мутации в гене BRCA1 на чувствительность опухоли к различным схемам химиотерапии, в том числе к комбинации цисплатина и митомицина, можно оценить на основании нового исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность и токсичность неоадьювантной 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 неоадьювантной 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 неоадьювантной 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 режимов неoadъювантной химиотерапии со схемой «цисплатин и митомицин». Определена роль схемы «цисплатин и митомицин» в лечении BRCA1-позитивного РЯ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о чувствительности BRCA1-позитивного РЯ 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.

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 клинико-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 в научных журналах, из которых 7 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 1 в зарубежном издании.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. *Дизайн исследования.* Диссертационное исследование выполнено на отделениях онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «ЛООД» Минздрава России, СПбГУЗ «ГКОД» Минздрава России. Работа состояла из проспективного и ретроспективного исследования (Рисунок 1).

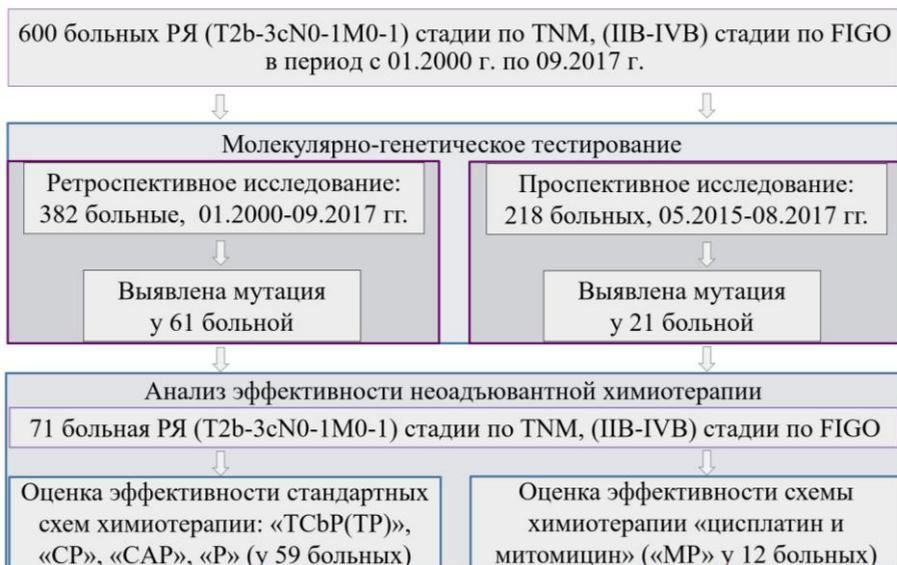


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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). 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 (IIВ-IVВ стадии по FIGO, (сT2b-3сN0-1M0-1) стадии по TNM), 11 больных не соответствовали критериям включения.

В проспективном исследовании оценивали эффективность неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии с митомицином («MP»). В период с 05.2015 г. по 08.2017 г. проведен молекулярно-генетический анализ у 218 пациенток. В исследование включено 12 больных, 1 пациентка отказалась от лечения по схеме «MP», получала стандартную схему химиотерапии и оценена в группе «ТСьР(ТР)». Протокол клинического исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Пациенты получали неоадьювантную химиотерапию по схеме «MP» – цисплатин (100 мг/м^2) и митомицин (10 мг/м^2) каждые 21-28 дней. Препараты вводили на фоне корригирующей терапии, суммарной дозы гидратационной нагрузки 4-4,5 литра. В течение 3 дней после химиотерапии проводили профилактику высокой эметогенной токсичности. В среднем пациентки получили $2,9 \pm 0,5$ курса химиотерапии (диапазон от 2 до 4 курсов).

Ретроспективный анализ исследования заключался в оценке эффективности стандартных схем неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии. В период с 01.2000 г. по 09.2017 г. проведен молекулярно-генетический анализ у 382 больных, в исследование включено 59 носительниц мутации. Оценку

эффективности лечения, токсичности проводили на основании данных, 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 паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC6 или цисплатин 75 мг/м² («ТСбР(ТР)») с интервалом в 21-28 дней, схема циклофосфамид 750 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² («СР») с интервалом в 21-28 дней, схема циклофосфамид 600 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² («САР») с интервалом в 21-28 дней. Несколько пациенток получили монотерапию препаратом Цисплатин («Р») 100 мг/м² с интервалом в 21-28 дней. В среднем пациентки получили 3,4±1,6 курса химиотерапии (диапазон от 1 до 9 курсов).

2. *Оценка клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии.* Оценку клинической эффективности химиотерапии проводили в соответствии с критериями RECIST1.1 и GCIГ.

3. *Оценка токсичности схем неoadъювантной химиотерапии.* Токсичность оценивали по шкале NCI CTC AE v. 4.0. Очередной курс химиотерапии проводили при нормализации показателей клинического и биохимического анализов крови: тромбоциты >100x10⁹/л, лейкоциты >4,0x10⁹/л, креатинин <1,5xВГН мкмоль/л, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ <2,5xВГН, билирубин <1,5xВГН.

4. *Оценка объема хирургического лечения.* Объем циторедуктивных операций оценивали согласно рекомендациям ESMO (2015). Оптимальная циторедуктивная операция – объем хирургического лечения, в результате которого полностью удалена макроскопически видимая опухоль. Неоптимальная циторедукция – объем операции, при котором макроскопически видимая опухоль полностью не удалена.

5. *Оценка степени патоморфологического регресса опухоли.*

Степень патоморфоза определяли по шкале Vohm S. (2015), которая предполагает оценку морфологического ответа первичной опухоли и метастазов в большом сальнике (Таблица 1).

Таблица 1 – Степень морфологического регресса опухоли

Степень патоморфоза	Характеристика морфологического регресса
Незначительный регресс	Опухолевые клетки с минимальными фиброзно-воспалительными изменениями
Умеренный регресс	Опухолевая масса представлена мультифокальными или диффузными фиброзно-воспалительными изменениями, с атипическими клетками, расположенными слоями, полосами или узлами.
Полный или почти полный (выраженный) регресс	Полный морфологический регресс без остаточной опухоли или с фокусами опухоли 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.	

В ретроспективном исследовании 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.

6. *Оценка отдаленных результатов лечения.* Прогрессирование заболевания устанавливали на основании данных лучевых и лабораторных методов обследования, в соответствии с критериями RECIST1.1 и GCIG. Выявлены факторы, оказывающие влияние на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость больных.

7. *Статистическая обработка данных.* Для обработки полученных данных применяли пакет прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0. При статистической обработке данных выполняли сравнения попарно между группой «MP» и каждой из стандартных групп, также каждую из представленных схем сравнивали с остальными режимами суммарно. Полученные данные оценивали с применением непараметрических методов статистики. Для оценки безрецидивной и общей выживаемости больных применяли метод Каплана-Мейера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика обследованных больных

При молекулярно-генетическом тестировании повторяющиеся мутации в гене BRCA1 выявлены у 12,8% больных (у 77 пациенток из 600). Наиболее распространенный вариант мутации – BRCA1 c.5266dupC, выявлен у 59 больных из 77 (77%). При секвенировании экзонов и примыкающих участков интронов гена BRCA1 выявлено 5 редких типов мутаций.

В Таблице 2 представлены варианты мутаций у больных, включенных в исследование по изучению эффективности схем химиотерапии (71 пациентка).

Таблица 2 – Варианты мутаций

Вариант мутации	(n=71)	%
BRCA1 c.5266dupC	56	79%
BRCA1 c.4034delA	8	11%
BRCA1 c.68_69delAG	2	3%
BRCA1 c.2643delA	1	1,4%
BRCA1 c.3331 C>T	1	1,4%
BRCA1 c.3756_3759delGTCT	1	1,4%
BRCA1 c.1016dupA	1	1,4%
BRCA1 c.181 T>G	1	1,4%

Средний возраст пациенток составил $52 \pm 8,5$ года, диапазон от 32 до 74 лет. Основную группу составили больные IIIС стадии заболевания (Рисунок 2).

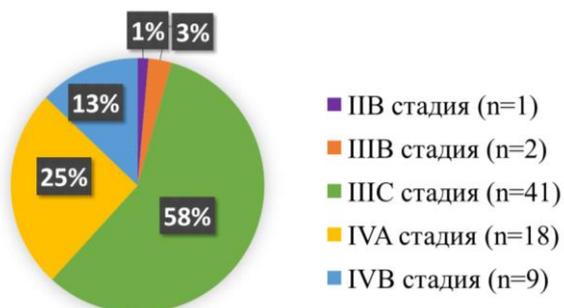


Рисунок 2 – Распределение больных по стадиям заболевания

Первично-множественные опухоли (ПМО) выявлены у 17 больных (24%): у 3 пациенток (4%) первично-множественные синхронные опухоли, у 14 пациенток (20%) первично-множественные метастатические опухоли. Спектр полинеоплазий представлен раком молочной железы, РЯ, раком щитовидной железы, тела матки, прямой кишки, карциномой легкого. Медиана временного интервала между появлением «первого» и «второго» новообразования составила 3,5 года, «второго» и «третьего» – 1,5 года. 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).

Больные распределены на 5 групп в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных по группам

Группа	MP	ТСьР (ТР)	СР	САР	P*
Число больных	12	21	23	10	5

**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 ($p>0,05$, χ^2).

Клиническая эффективность неоадьювантной химиотерапии

В исследовании 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 Таблице 4 представлен объективный ответ в группах неоадьювантной химиотерапии. Объективный ответ на неоадьювантную химиотерапию по схеме «цисплатин и митомицин» зарегистрирован у всех больных (в 100% случаев, $p=0,003$, критерий Фишера). В группах стандартных схем частота объективного ответа была ниже, чем в группе «MP», и составила: в группе «САР» 60% ($p=0,03$, критерий Фишера), в группе «ТСьР(ТР)» 38% ($p=0,0002$, критерий Фишера), в группе «СР» 69,5% ($p=0,06$, критерий Фишера).

Таблица 4 – Клиническая эффективность схем химиотерапии

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

В группе «MP» выявлена наиболее высокая частота полных клинических регрессов опухоли (в 50% наблюдений, $p=0,009$, критерий Фишера) в сравнении со стандартными схемами. Только в группе таксансодержащей схемы химиотерапии не наблюдалось полных регрессов опухоли ($p=0,006$, критерий Фишера).

Результаты хирургического лечения

Оптимальные циторедуктивные операции выполнены у 47 пациенток из 71 (66%), неоптимальные – у 18 пациенток (25%), у 6 больных (9%) хирургическое лечение не выполнено (Таблица 5).

После неoadьювантной химиотерапии по схеме «MP» оптимальные циторедуктивные операции выполнены у всех больных (в 100% случаев, $p=0,003$, критерий Фишера). В остальных группах частота оптимальных циторедуктивных операций была ниже, чем в группе «MP», и составила: в группе «ТСьР(ТР)» 52% ($p=0,005$, критерий Фишера), в группе «САР» 70% ($p=0,07$, критерий Фишера), в группе «СР» 52% ($p=0,006$, критерий Фишера). После хирургического этапа больные продолжали химиотерапевтическое лечение: после оптимальной циторедукции в среднем $3,2 \pm 1,3$ курса, после неоптимальной циторедукции $4,3 \pm 2,1$ курса. Неоперированные больные были переведены на вторую линию химиотерапии.

Таблица 5 – Циторедуктивные операции в исследуемых группах

	MP	ТСьР(ТР)	СР	САР	Р
Оптимальная циторедукция	12/12 (100%)	11/21 (52%)	12/23 (52%)	7/10 (70%)	5/5 (100%)
Неоптимальная циторедукция	0	8/21 (38%)	9/23 (39%)	1/10 (10%)	0
Циторедукция не выполнена	0	2/21 (10%)	2/23 (9%)	2/10 (20%)	0

Анализ степени патоморфологического регресса опухоли

Морфологический регресс опухоли оценен у 57 пациенток из 71. При гистологическом исследовании у всех больных опухоль представлена high grade серозной карциномой яичника.

При оценке морфологического регресса опухоли в яичнике, полный патоморфоз наблюдался только у больных после неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» (у 3 из 12 больных, в 25% случаев, $p=0,01$, критерий Фишера). В группе «MP» ($p=0,04$, критерий Фишера) и группе «САР» ($p=0,3$, критерий Фишера) не выявлено случаев незначительного регресса опухоли в сравнении с остальными схемами (Рисунок 3). 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).

При сравнении частоты полных морфологических регрессов метастазов в большом сальнике достоверных различий в группах не выявлено (Рисунок 4). Однако, после применения таксансодержащей схемы химиотерапии зарегистрирована наиболее высокая частота незначительных регрессов метастазов в большом сальнике в сравнении с остальными группами (в 40% случаев, у 6 из 15 больных, $p=0,006$, критерий Фишера).

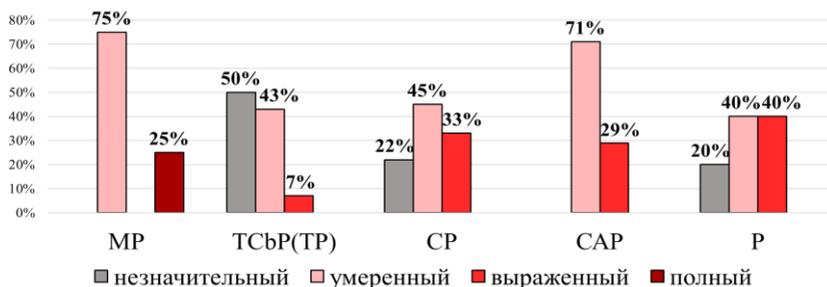


Рисунок 3 – Степень морфологического регресса опухоли в яичнике

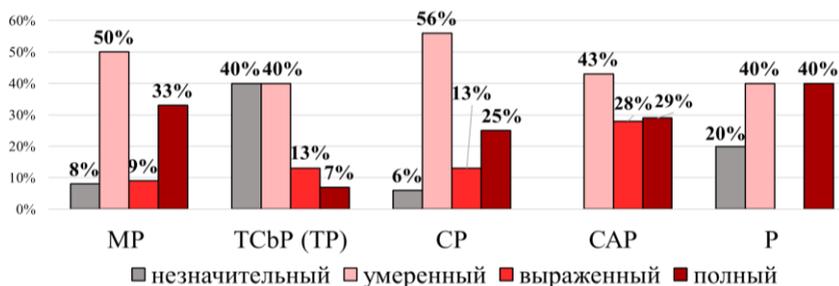


Рисунок 4 – Степень морфологического регресса метастазов в большом сальнике

Коэффициент линейной корреляции Пирсона между степенью патоморфологического регресса опухоли в яичнике и метастазов в большом сальнике составил $r=0,58$ ($p<0,001$). В исследовании полный патоморфологический регресс первичной опухоли и метастазов в большом сальнике зарегистрирован только в группе неoadъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» (у 2 из 12 больных, в 16,6% случаев) в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами ($p=0,03$, критерий Фишера).

Анализ токсичности неoadъювантной химиотерапии

Оценена токсичность 35 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» у 12 больных. Гематологическая токсичность была умеренно выраженной и обратимой, в большинстве случаев проявлялась в виде анемии и лейкопении 1 и 2 степени (Рисунок 5).

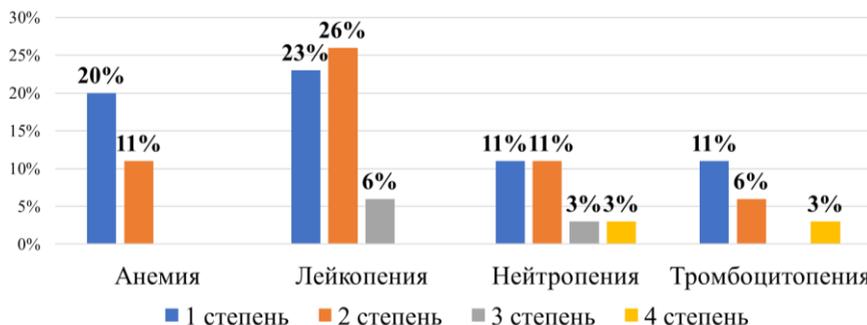


Рисунок 5 – Гематологическая токсичность по числу курсов неoadъювантной химиотерапии в группе «MP» (n=35)

Тромбоцитопения 4 степени отмечена в 3% курсов лечения или у 8,3% больных. Нейтропения 3-4 степени выявлена в 6% курсов химиотерапии или у 16,6% больных. Лейкопения 3 степени также наблюдалась в 6% курсов лечения или у 16,6% больных. Ни один курс химиотерапии не осложнился развитием фебрильной нейтропении.

Негематологическая токсичность в основном была представлена эметогенной токсичностью 1 и 2 степени (Рисунок 6). Рвота 3 степени выявлена в 3% курсов химиотерапии или у 8,3% больных.

Сравнительный анализ гематологической и негематологической токсичности в группе «MP» со стандартными платиносодержащими схемами статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$, критерий Фишера).

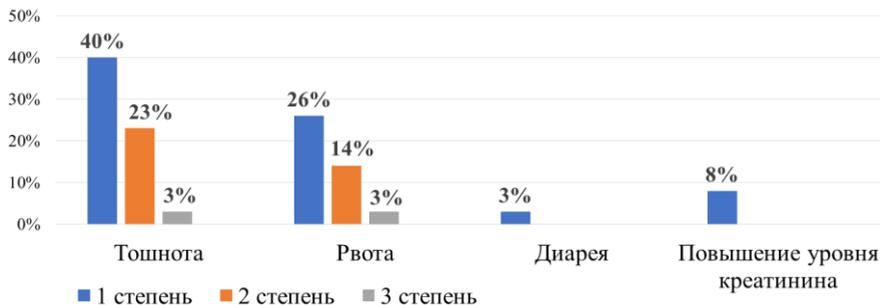


Рисунок 6 – Негематологическая токсичность по числу курсов неoadьювантной химиотерапии в группе «МР» (n=35)

Отдаленные результаты лечения

Показатели безрецидивного периода проанализированы у 59 пациенток из 71. Рецидив заболевания зарегистрирован у 49 больных (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника (n=49)

Медиана наблюдения составила 11,5 мес. (от 1 до 81 мес.). У 50% больных рецидив заболевания выявлен в сроки до 12,4 мес. после окончания лечения (Таблица 6).

Таблица 6 – 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

У большинства пациенток (у 21 из 49 больных, 43%) рецидив представлен канцероматозом брюшины, прогрессирование в виде отдаленных метастатических очагов наблюдалось только в 8% случаев (у 4 из 49 пациенток, Таблица 7).

Таблица 7 – Локализация рецидива у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника

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

В исследовании установлено, что продолжительность безрецидивного периода у больных существенно зависела от клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии и наличия остаточной опухоли после интервальной циторедуктивной операции (Рисунок 8, Рисунок 9).

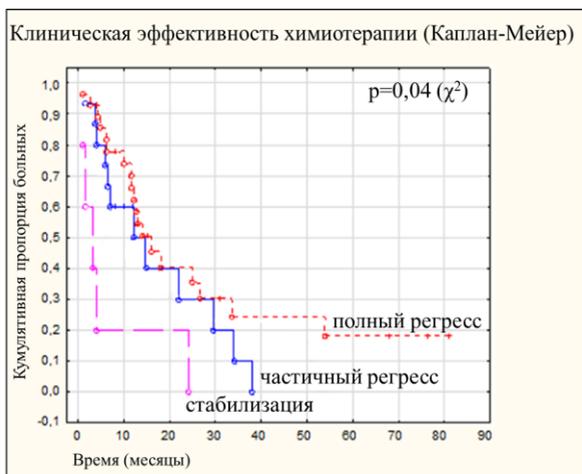


Рисунок 8 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии

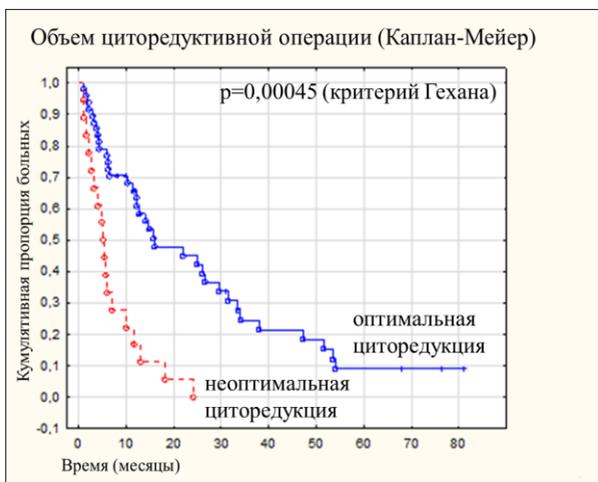


Рисунок 9 – Безрецидивный период у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от объема циторедуктивной операции

У больных 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).

У пациенток после оптимальной циторедуктивной операции медиана безрецидивного периода выше (12,8 мес.) в сравнении с медианой безрецидивного периода у больных после неоптимальной операции (5,2 мес.), $p=0,00045$ (критерий Гехана).

Анализ продолжительности безрецидивного периода в зависимости от степени морфологического регресса опухоли показал, что медиана безрецидивного периода у пациенток с незначительным регрессом оказалась в два раза ниже в сравнении с умеренным и выраженным патоморфозом, но без достижения статистически достоверных различий. Медиана безрецидивного периода в случае незначительного регресса опухоли в яичнике составила 5,7 мес., при умеренном и выраженном регрессе – 12,1 мес. ($p=0,25$ критерий Гехана), при сравнении степени патоморфозов в большом сальнике – 6,1 мес. и 12,3 мес. соответственно ($p=0,3$, критерий Гехана).

В своем исследовании S. Vohm доказал прогностическое значение степени патоморфологического регресса опухоли только в случае оптимальных циторедуктивных операций. В нашем исследовании не учитывали объем хирургического лечения при оценке влияния степени патоморфологического ответа на показатели выживаемости больных.

Общая выживаемость оценена у 68 пациенток из 71. Медиана наблюдения за больными составила 27 мес. (от 1 до 110 мес.). Медиана общей выживаемости – 37 мес. (Рисунок 10). Единственным независимым прогностическим фактором общей выживаемости больных BRCA1-ассоциированным РЯ является объем интервальной циторедуктивной операции после неoadьювантной химиотерапии (Рисунок 11).



Рисунок 10 – Общая выживаемость больных BRCA1-ассоциированным раком яичника

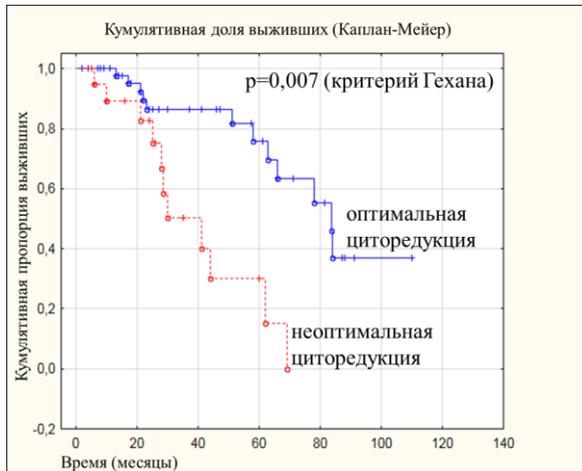


Рисунок 11 – Общая выживаемость больных BRCA1-ассоциированным раком яичника в зависимости от объема циторедуктивной операции

У больных после оптимальной циторедуктивной операции медиана общей выживаемости составила 81,3 мес., после неоптимальной циторедукции – 30,1 мес. ($p=0,007$, критерий Гехана).

В группе «MP» медиана наблюдения за пациентами после завершения лечения составила 7,1 мес., диапазон от 2 до 15 мес. За период наблюдения зарегистрировано 4 рецидива заболевания: у одной пациентки диагностировано увеличение внутригрудных лимфатических узлов (через 2 мес.), у трех пациенток выявлен канцероматоз брюшины (через 4 мес., 6,2 мес. и 7,2 мес.). У больных после стандартных платиносодержащих схем неоадьювантной химиотерапии установлены следующие медианы безрецидивного периода: в группе «CP» – 12,5 мес., в группе «CAP» – 12 мес., в группе «ТСьР (ТР)» – 12,75 мес., в группе «P» – 12,1 мес.

В исследовании не оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии, так как в проспективном исследовании (группа «MP») медианы безрецидивной и общей выживаемости не достигнуты. В группе неоадьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин и митомицин» у всех больных зарегистрирован объективный ответ на лечение, выполнена циторедуктивная операция в оптимальном объеме, установлена высокая частота полных патоморфологических регрессов опухоли, что является прогностическими факторами, значимо улучшающими безрецидивную и общую выживаемость больных.

В настоящее время доклинические и клинические исследования ясно указывают на то, что генетический фон приобретает новую роль в индивидуализации лечения больных РЯ. Непосредственные результаты лечения (частота объективного ответа, объем циторедуктивных операций, степень патоморфологического регресса опухоли) подтверждают более высокую эффективность новой схемы по сравнению с традиционным лечением.

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

Неoadъювантная 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 индивидуализацией лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В., Котив Х.Б., Городнова Т.В., Криворотько П.В., Бессонов А.А., Берштейн Л.М., Щербаков А.М., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63. – №2. – С. 190 – 198.
2. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Кулигина Е.Ш., Котив Х.Б., Гусейнов К.Д., Ульрих Е.А., Матвеева Н.С., Трифанов Ю.Н., Мешкова И.Е., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Особенности рецидивирования распространенного BRCA-положительного рака яичников // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63. – №2. – С. 298 – 303
3. Городнова Т.В., Баранов С.Б., Шевкунов Л.Н., Тятков С.А., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Имянитов Е.Н., Берлев И.В. Опыт использования лучевой терапии при BRCA-положительном раке яичника // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т.16. – №4. – С. 103 – 107.
4. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Kleshchov M.A., Tyurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov A.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // Cancer Letters. – 2017. – V. 397. – С. 127 – 132.
5. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Саломатов Р.П., Шушания М.С., Бороденко М.В., Роман Л.Д., Михайлюк Г.И., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Берлев И.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т.16. – №6. – С. 31 – 40.
6. Городнова Т.В., Гусейнов К.Д., Бондарев Н.Э., Котив Х.Б.,

Ибрагимов З.Н., Смирнова О.А., Матвеева Н.С., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Ульрих Е.А., Лавринович О.Е., Мешкова И.Е., Амелина И.Д., Микая Н.А., Доманский А.А., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Роль лимфаденэктомии в лечении эпителиального рака яичников // Вопросы онкологии. – 2018. – Т.64. – №1. – С. 102 – 109.

7. Иванцов А.О., Клещёв М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Амелина И.Д., Михнин А.Е., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т.17. – №1. – С. 99 – 103.

8. Иванцов А.О., Клещёв М.А., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Прогностическое значение оценки морфологического регресса метастазов наследственных опухолей яичника в большой сальник после неoadъювантной химиотерапии // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №2(157). – С. 39 – 42.

9. Городнова Т.В., Иванцов А.О., Клещев М.А., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Патоморфологические критерии ответа BRCA-позитивного рака яичника на лечение // Сборник тезисов II Петербургский онкологический «Белые Ночи – 2016». – Сборник тезисов. М., 2016. – С. 198.

10. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Ивлева А.Г., Баранов С.Б., Тягьков С.А., Котив Х.Б., Имянитов Е.Н. Опыт использования лучевой терапии при BRCA-позитивном раке яичников // Сборник тезисов II Петербургский онкологический «Белые Ночи – 2016». – Сборник тезисов. М., 2016. – С. 335-336.

11. Котив Х.Б., Иванцов А.О., Соколенко А.П. Использование комбинации цисплатина и митомицина С для неoadъювантной терапии пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника // Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической

онкологии», 27–28 апреля 2017 г., г. Томск / под ред. Е.Л. Чойнзонова, Э.В. Галажинского, Н.В. Чердынцевой. – Томск: Изд-во Том. Ун.-та, 2017. – С. 70 – 71.

12. Котив Х.Б. Выбор оптимальной неоадьювантной химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника / Сборник научных трудов молодых ученых: конференция 22 марта 2017 года. – СПб.: Издательство АННМО “Вопросы онкологии”, 2017. – С. 83 – 86.

13. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Михайлюк Г.И., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Сравнение эффективности стандартной схемы неоадьювантной химиотерапии со схемой цисплатин и митомицину больных BRCA-ассоциированным раком яичника // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». – СПб.: Издательство: АННМО "Вопросы онкологии", 2017. – С. 151 – 152.

14. Иванцов А.О., Клещев М.А., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Соколенко А.П. BRCA-ассоциированный карциноид лёгкого (описание клинического случая) // Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека: сб. научн. тр. Всероссийской конференции с международным участием, седьмые научные чтения, посвященные памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора Олега Константиновича Хмельницкого (13 октября 2017, г. Санкт-Петербург, Россия). – СПб., 2017. – С. 62 – 64.

Выражаю глубокую признательность и благодарность руководителям диссертационной работы: д.м.н., профессору Игорю Викторовичу Берлеву, д.м.н., профессору, чл.-корр. РАН Евгению Наумовичу Имянитову за постоянное внимание и содействие при выполнении работы.

Выражаю глубокую благодарность за помощь в работе сотрудникам «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Отдельная благодарность сотрудникам научного онкогинекологического отделения, лаборатории молекулярной онкологии.

Сердечно благодарю за помощь в работе сотрудника отделения онкогинекологии к.м.н. Городнову Татьяну Васильевну, сотрудника лаборатории молекулярной онкологии к.м.н. Соколенко Анну Петровну, сотрудника лаборатории морфологии опухолей к.м.н. Иванцова Александра Олеговича.

Искренне признательна заведующей отделением онкогинекологии Городского клинического онкологического диспансера, заслуженному врачу РФ, к.м.н. Алле Сергеевне Лисянской, заведующей отделением онкогинекологии Ленинградского областного онкологического диспансера, к.м.н. Галине Ивановне Михайлюк, к.м.н. Ольге Николаевне Михеевой за огромную помощь в выполнении диссертации.