

## Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами

А.Г. Кедрова<sup>1,2</sup>, А.Г. Никитин<sup>3</sup>, В.В. Косый<sup>1</sup>, М.В. Юрова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Онкологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup>лаборатория генетики ФГБУ «ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com)

В статье освещена основная современная стратегия лечения больных с платиночувствительными рецидивами серозного рака яичников (РЯ) высокой степени злокачественности, рака маточной трубы и первичного перитонеального рака. Общность этих опухолей обусловлена одинаковым целомическим типом эпителия мезодермального происхождения этих тканей из рудиментов мюллеровых протоков, а также схожестью путей канцерогенеза: потеря или инактивация опухолевого супрессора p53, выпадение функции белков BRCA1 и BRCA2 – контроллеров репарации ДНК и целостности генома. В 10–15 % случаев РЯ и в 30–40 % случаев его платиночувствительных рецидивов выявляются мутации генов BRCA1/2. Особая роль в лекарственной терапии BRCA-ассоциированного РЯ принадлежит препаратам платины и ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Актуальным является обсуждение клинических аспектов, связанных с вышеуказанными особенностями таких больных. Расширение возможностей для персонализированного подхода к лечению, основанного на знании молекулярно-генетического подтипа рака, позволяет дополнить клиническое значение принципа выбора терапии рецидивов на основе длительности безрецидивного периода. Поиск мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у всех больных РЯ позволит выделить группу пациенток с рецидивами, нуждающихся в возобновлении терапии препаратами платины и продолжении лечения олапарибом в поддерживающем режиме. В этих случаях пероральный препарат Линпарза (олапариб) по 400 мг 2 раза в день позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости почти на 7 мес. Доказанный долгосрочный клинический эффект и хорошая переносимость олапариба больными с мутациями в генах BRCA1/2 вводят препарат в клиническую практику онколога, а генетическое обследование пациенток на наличие мутаций BRCA1/2 приобретает важное клиническое значение.

**Ключевые слова:** серозный рак яичников высокой степени злокачественности, химиотерапия, платиночувствительные рецидивы рака яичников, BRCA-ассоциированный рак яичников, генетика рака яичников, семейный рак яичников, олапариб, ингибиторы PARP

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-53-61

### Ovarian cancer: new accents treatment of patients with platinum-sensitive relapses

A.G. Kedrova<sup>1,2</sup>, A.G. Nikitin<sup>3</sup>, V.V. Kosyy<sup>1</sup>, M.V. Yurova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia; 91 Volokamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia;

<sup>3</sup>Laboratory of Genetics, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

The article discussed the main treatment strategy for patients with platinum-sensitive relapsed the high-grade serous cancer of the ovaries, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. The commonality of these tumors is caused by the same type of coelomic epithelium of mesodermal origin of the rudiments of Müllerian ducts, as well as similarities in the ways of carcinogenesis: the loss or inactivation of the tumor suppressor TP53, loss of function of proteins BRCA1 and BRCA2 – the controllers of DNA repair and genome integrity. Platinum drugs and PARP inhibitors have priority in treatment – “BRCA-associated” cancers. Maintenance monotherapy with the PARP inhibitor olaparib after platinum prolonged by 7 months progression-free survival. Olaparib will be to benefit patients with a BRCA mutation. Search mutations in the genes BRCA1 and BRCA2 of all high-grade ovarian cancer patients, allow to allocate patients with relapses requiring therapy resumed platinum drugs and continued the PARP inhibitor olaparib. In these cases, Lynparza (olaparib) 400 mg twice daily, as maintenance treatment

in patients with platinum-sensitive relapse who had received two or more platinum-based regimens and who had a partial or complete response to their most recent platinum-based regimen and with BRCA-mutation have the greatest likelihood of benefiting from olaparib maintenance treatment.

**Key words:** high grade serous ovarian cancer, chemotherapy, platinum-sensitive relapse, BRCA-associated ovarian cancer, ovarian cancer genetics, hereditary ovarian cancer, olaparib, PARP inhibitors

### Введение

Такая гетерогенная группа опухолей, как рак яичников (РЯ), уже на протяжении более 30 лет ассоциируется с незначительными успехами по отдаленным результатам лечения, несмотря на стабильные цифры заболеваемости. Так, в России ежегодно заболевают около 12,5 тыс. женщин, в США – более 21 тыс. [1, 2]. С 1992 г. во многих странах мира существует тенденция к снижению заболеваемости РЯ, максимально доходящая до 0,9 % в год, а также смертности – 2 % в год [1]. Возможно, это связано с расширением применения гормональных контрацептивов и ростом числа операций с удалением или перевязкой маточных

труб. Пятилетняя выживаемость больных РЯ до сих пор составляет около 45 %, а пациенток, перешагнувших 10-летний рубеж, не более 15 % [1]. Возможности адаптации к новой терапии опухолей яичников сегодня рассматриваются исходя из нескольких путей канцерогенеза: 2 типа серозных опухолей яичников и муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные типы рака (рис. 1) [3, 4].

На сегодняшний день серозные карциномы яичников принято разделять на агрессивные (серозные карциномы высокой степени злокачественности, 8461/3) и медленно растущие (серозные карциномы низкой степени злокачественности, 8460/3). При этом

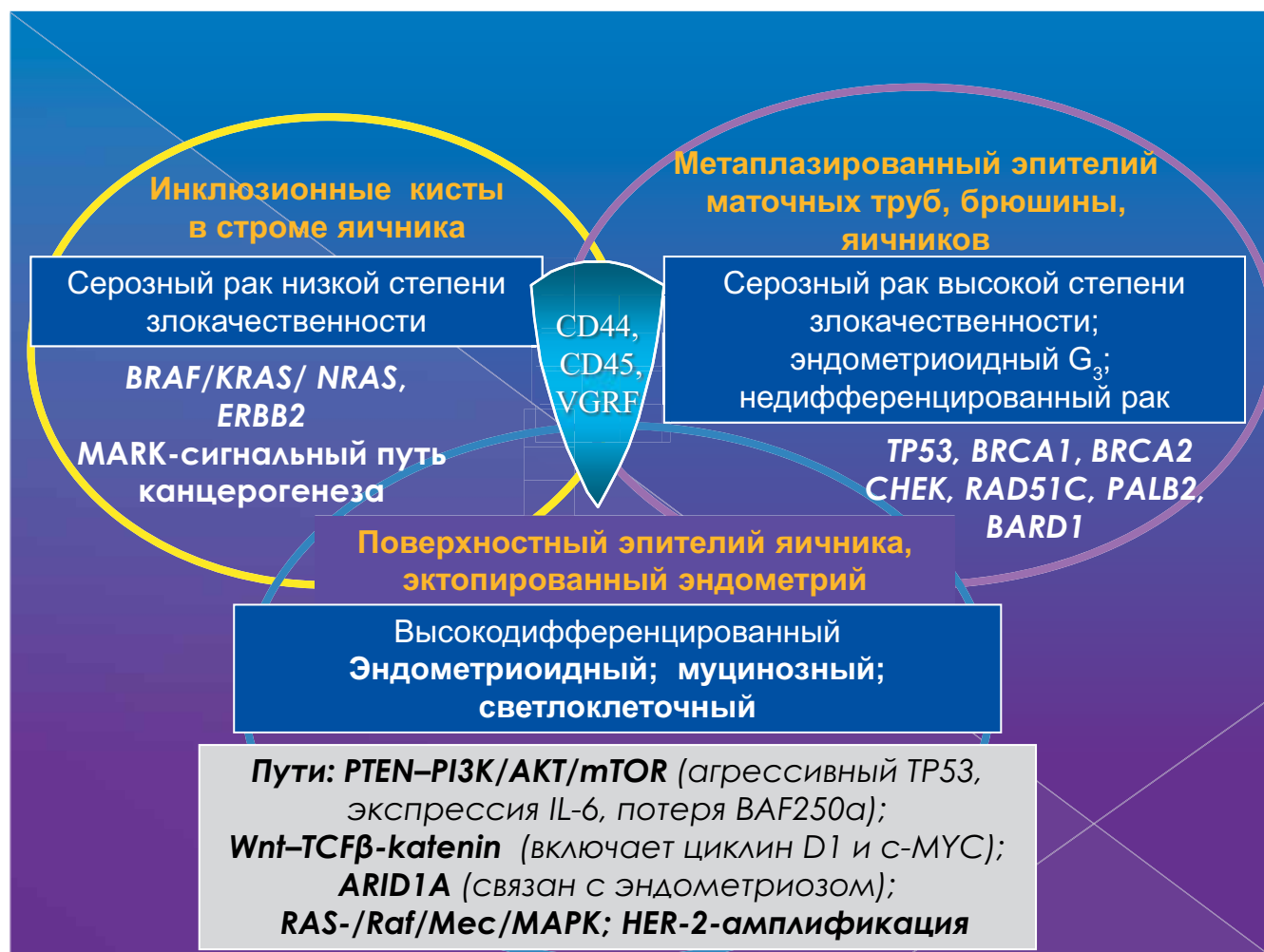


Рис. 1. Гетерогенность рака яичников, связанная с различными путями канцерогенеза

среди типов светлоклеточного, эндометриоидного ( $G_1$ ) и муцинозного РЯ остается много нерешенных вопросов, связанных с особенностями канцерогенеза (см. таблицу). Современные данные позволяют предположить, что большинство подтипов РЯ развиваются вне яичника, а затем измененные клетки мигрируют в яичник и полностью захватывают орган. Так, при выключении гена *BRCA1* экспериментально был продемонстрирован фенотип быстрого старения эпителия

фаллопиевых труб с гиперэкспрессией p53 в еще неизмененных тканях (рис. 2) [5]. Иногда достаточно одной универсальной мутации *TP53*, чтобы привести к гиперплазии клеток с формированием иммуносупрессивной популяции клеток в микросреде и способствовать распространению популяции клеток с мутацией [6]. Серозный РЯ высокой степени злокачественности является генетически нестабильной опухолью, характеризуется разнообразными гистоморфологическими

Особенности подтипов рака яичников

Гистологический тип	Степень злокачественности	Частота, %	Патогенез	Происхождение клеток	Предрак	Соматические мутации	Тип рака яичников
Бренера [7]	$G_1$ (низкая)	< 1	Последовательный	Маточные трубы	Начальные опухоли Бренера	<i>KRAS, PIK3CA</i>	I
Муцинозный [8, 9] Маркеры: гиперэкспрессия Matriptase, Ki-67 < 15 %; сниженная экспрессия TP53, mezothelein, WT1, PAX8, CA-125, HE4, K-cadherine		5	Последовательно/спонтанно	Нет достоверных данных	Муцинозная аденома/ атипичная опухоль; тератома/ эндометриоз	<i>BRAF, KRAS, RNF43, TP53</i>	I
Светлоклеточный [10] Маркеры: гиперэкспрессия PAX8, p21, SLP1, CA-125, Ki-67 < 10 %; сниженная экспрессия TP53, ER, PR, WT1		5	Последовательно	Эндометрий	Эндометриоз; аденофиброма с атипичными клетками	<i>ARID1A, KRAS, PIK3CA, PPP2R1A</i>	I
Эндометриоидный [11] Маркеры: гиперэкспрессия ER, PR, HE4, mezothelein, MMP7, CA-125, HE4, TROP2, Matriptase, Ki-67 < 10 %; сниженная экспрессия: TP53, WT1, PAX8	$G_1$ (низкая)	10	Последовательно	Эндометрий	Эндометриоз; аденофиброма с атипичными клетками	<i>CTNNB1, KRAS, MLH2, MLH6, MSH1, PIK3CA, PTEN</i>	I
	$G_2-G_3$ (высокая)		Последовательно	Эндометрий	Эндометриоз; аденофиброма с атипичными клетками	<i>PPP2R1A, TP53, ARID2</i>	II
Серозный [12, 13]	$G_1$ (низкая) Маркеры: гиперэкспрессия WT1, CA-125, ER, PR, PAX8, SLP1, mezothelein, TROP2, Ki-67 < 3 %; сниженная экспрессия TP53 и p21	5	Последовательно	Маточные трубы, поверхностный эктопированный эпителий яичника	Серозная пролиферирующая цистаденома/серозная атипичная цистаденома	<i>KRAS, BRAF, NRAS, ERBB2</i>	I
	$G_2-G_3$ (высокая) Маркеры: гиперэкспрессия WT1, TP53, mezothelein, CA-125, ER, HE4, SLP1, IGF2, K-cadherine, PAX8, TROP2, Ki-67 > 20 %; сниженная экспрессия p21 и PR	70	Спонтанно	Маточные трубы	Отсутствие предрака – серозная интраэпителиальная карцинома маточной трубы	<i>BRCA1, BRCA2, TP53</i>	II

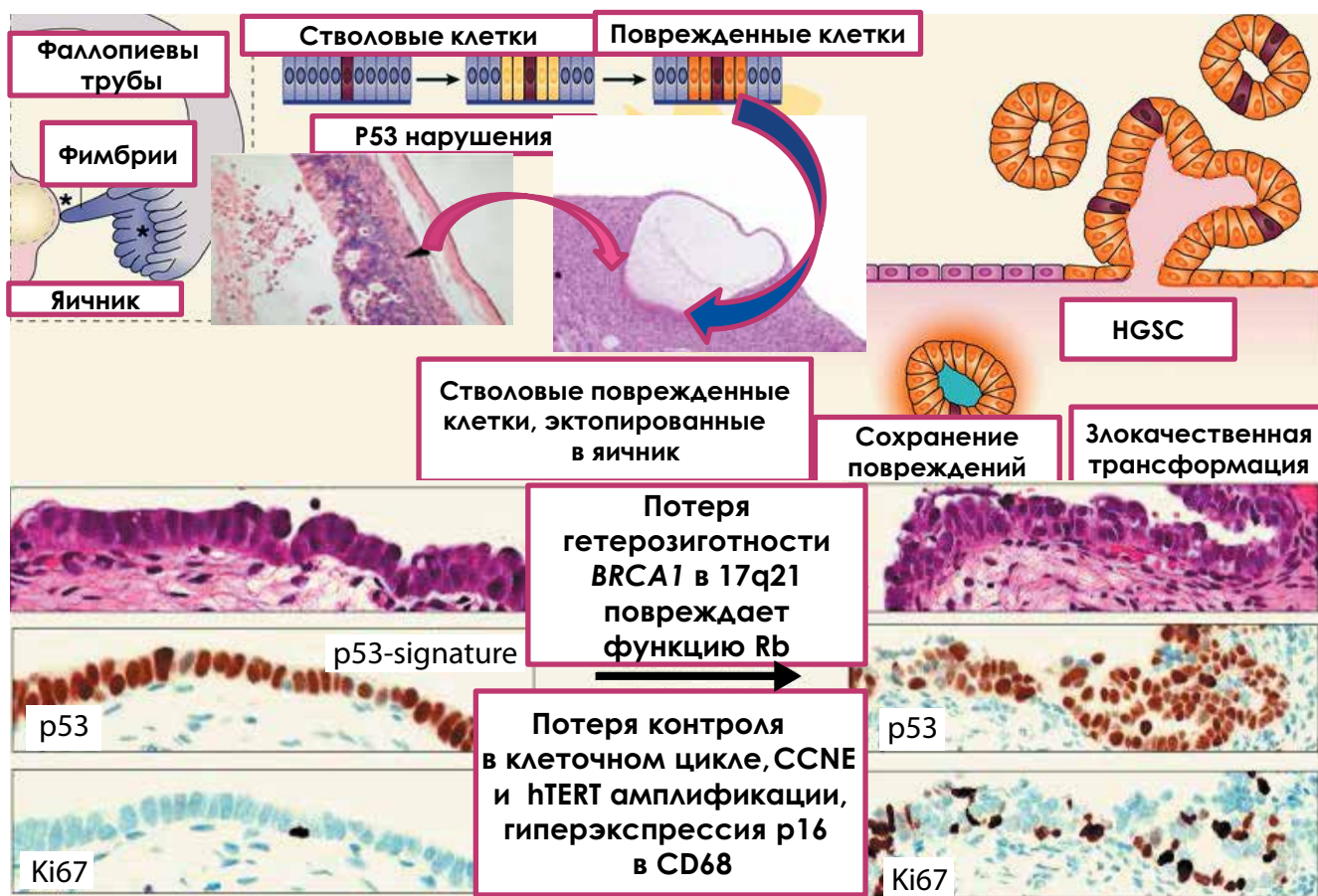


Рис. 2. Формирование серозного рака яичников высокой степени злокачественности (HGSC)

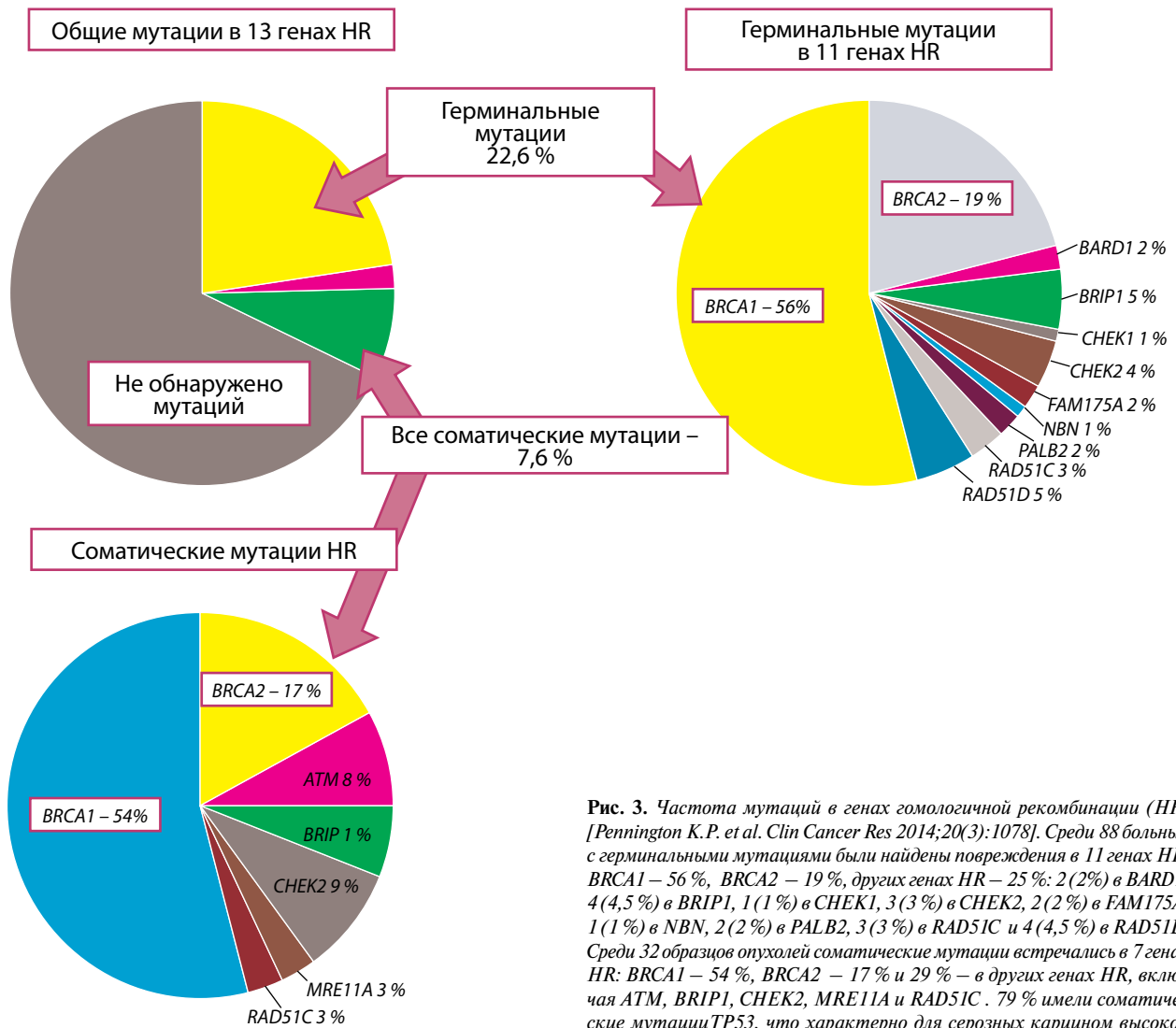
полиморфизмами, высокой скоростью митоза и экспрессией биомаркеров.

Поэтому в клинической практике врачи часто пользуются не только морфологической классификацией, но и данными молекулярного профилирования опухоли. Дуалистичная система классификации опухолей яичников: I и II типы включают как критерий молекулярный профиль подтипов новообразований. I тип неоплазий обычно диагностируется на ранних стадиях болезни и имеет хороший клинический прогноз. Опухоли II типа встречаются в 75 % всех случаев злокачественных новообразований яичников, протекают более агрессивно и, как правило, имеют большое распространение в брюшной полости; в таких неоплазиях есть нарушения гомологичной рекомбинации ДНК, что приводит к нестабильности генома. Таким образом, мутации в семействах генов *BRCA1/2*, *CHEK* или *RAD5* [14] вызывают быстрое накопление генетических ошибок, что увеличивает риск рака. Мутации генов *BRCA1/2* ответственны примерно за 80–90 % случаев семейного рака молочной железы и РЯ. Однако в патогенезе серозного РЯ высокой степени злокачественности встречаются как наследуемые мутации *BRCA1/2*, так

и соматические, возникшие непосредственно в ткани опухоли (рис. 3).

При развитии *BRCA1*- или *BRCA2*-ассоциированных раков возникает инактивация обеих копий гена в одной клетке, что приводит к потере функции белков *BRCA1/2* и к накоплению повреждений ДНК. Гены *BRCA1* и *BRCA2* кодируют ядерные фосфопротеины, которые играют важную роль в поддержании стабильности генома, действуя как опухолевые супрессоры, и в сочетании с другими генами (*BRIP1*, *RAD51C* и *RAD51D*) участвуют в восстановлении двуниевых повреждений ДНК. Они являются неотъемлемой частью ремонтного пути – гомологичной рекомбинации, где функционируют в качестве каркаса для крупного белкового комплекса. При выпадении функции гена *BRCA1* двуниевые разрывы ДНК репарируются за счет аварийного пути – негомологичного концевое присоединения, ведущего к ошибкам в последовательности ДНК. Такой путь в случаях дефицита *BRCA* приводит к нестабильности генома и появлению микромутаций, например, самая частая делеция *BRCA1 c.5266dupC (5382insC)* вызывает сдвиг рамки считывания, нарушение последовательности аминокислот и появление преждевременного





**Рис. 3.** Частота мутаций в генах гомологичной рекомбинации (HR) [Pennington K.P. et al. Clin Cancer Res 2014;20(3):1078]. Среди 88 больных с герминальными мутациями были найдены повреждения в 11 генах HR: BRCA1 – 56 %, BRCA2 – 19 %, других генах HR – 25 %: 2 (2%) в BARD1, 4 (4,5%) в BRIP1, 1 (1%) в CHEK1, 3 (3%) в CHEK2, 2 (2%) в FAM175A, 1 (1%) в NBN, 2 (2%) в PALB2, 3 (3%) в RAD51C и 4 (4,5%) в RAD51D. Среди 32 образцов опухолей соматические мутации встречались в 7 генах HR: BRCA1 – 54 %, BRCA2 – 17 % и 29 % – в других генах HR, включая ATM, BRIP1, CHEK2, MRE11A и RAD51C. 79 % имели соматические мутации TP53, что характерно для серьезных карцином высокой степени злокачественности

стоп-кодона в мРНК, что прекращает продукцию необходимого полнофункционального белка.

Огромную роль в жизни клетки играет также механизм восстановления однонитевых разрывов – путь базовой эксцизионной репарации, где ключевое значение имеет фермент поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP). Если в клетке выключить оба основных механизма репарации ДНК (восстановление двунитевых разрывов и восстановление однонитевых разрывов), то она погибнет, и поэтому пациенты, у которых в клетках опухоли не могут восстанавливаться двухцепочечные разрывы ДНК, при наличии мутаций генов BRCA1/2 извлекут наибольшую выгоду из ингибиторов PARP, выключающих второй путь репарации (рис. 4). Знание молекулярных путей канцерогенеза РЯ, точная диагностика на наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2 позволяют выбирать эффективную терапию и в конечном счете увеличивать продолжительность жизни больных.

Больные РЯ и раком молочной железы с обнаруженными мутациями в генах BRCA1/2 имеют хорошую чувствительность опухоли к химиотерапии препаратами платины (81 %) [15, 16] и ингибиторами PARP [17, 18] (рис. 5).

В российской популяции среди здоровых женщин носители частых мутаций встречаются в 0,1 % случаев, у больных раком молочной железы мутированный ген находят в 5–10 % наблюдений, а среди пациенток с РЯ частота мутаций достигает 15–20 % [19]. Эти больные хорошо отвечают на химиотерапию препаратами платины, выигрывают от интраперитонеального введения препаратов (рис. 6) и в целом имеют более благоприятный прогноз [20].

Данные о 80 % эффективности препаратов платины с хорошей безрецидивной выживаемостью у славянских женщин – носительниц BRCA-мутаций, больных раком молочной железы, были впервые опубликованы S.J. Isakoff и соавт. [21]. При этом многие

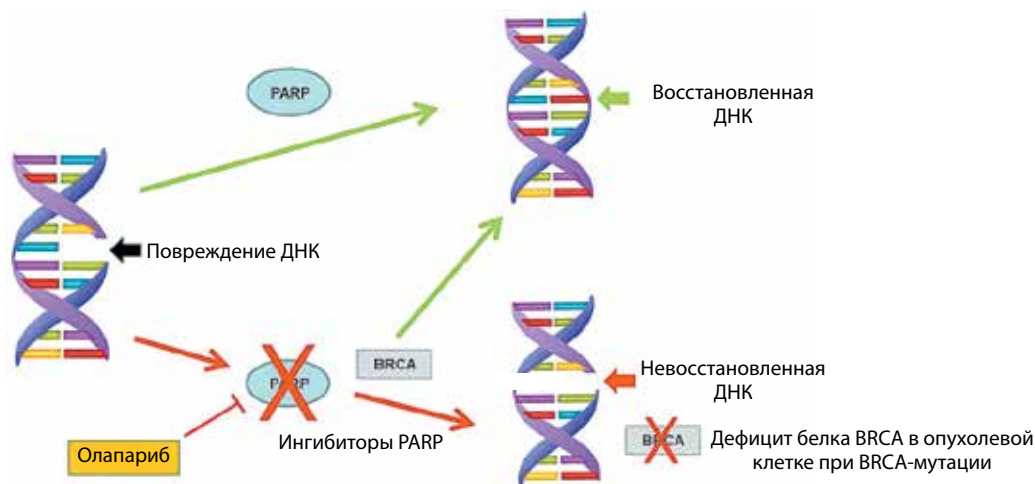
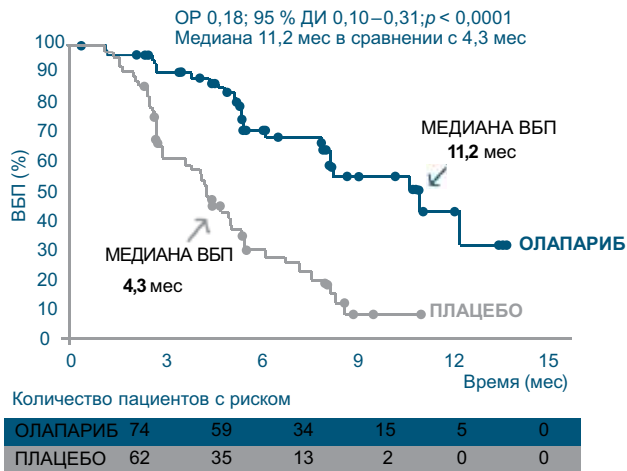


Рис. 4. Механизм действия ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы

клиницисты отмечали различную эффективность карбоплатина и цисплатина, хорошую чувствительность к митомицину С, гемцитабину и антрациклинам, но минимальное преимущество в ответе на таксаны [22–25]. Возможно, «недостаточные» функциональные возможности систем репарации ДНК в клетке опухоли требуют дальнейшего изучения для новых клинических рекомендаций. Продолжающиеся многочисленные исследования ингибиторов PARP показывают, что наиболее чувствительная к ним когорта больных – это пациентки, получавшие ранее эффективную платиновую терапию [20, 26]. Ответ на ингибиторы PARP был достоверно выше при лечении опухолей с потерей функции *BRCA* [27]. Работы по изучению лечения больных РЯ с платиночувствительным рецидивом, который определялся как рецидив, возникший в сроки более 6 мес после окончания предшествующего платиносодержащего режима ремиссии болезни, показали, что каждый последующий рецидив возникает через более короткий временной интервал и эффективность лечения быстро падает. Крупные исследования OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease), AURELIA (Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer), TRINOVA-1,2,3 основывались на критерии выбора последующей терапии – платиночувствительности опухоли, рассчитанной по бесплатиновому интервалу. Эти протоколы показали эффективность антиангиогенной терапии (бевацизумаб) совместно с платиновыми и неплатиновыми комбинациями. В настоящее время бевацизумаб одобрен Food and Drug Administration (FDA) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом и с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом для лечения платиночувствительных рецидивов распространенного РЯ у больных с неблагоприятным прогнозом лечения

[28, 29]. Однако выбор терапии на основании молекулярных особенностей опухоли сегодня кажется более правильным, так как персонализированная терапия позволяет достигать более высоких результатов и в конечном счете приводить к улучшению выживаемости [30–32]. Опухоли высокой степени злокачественности: серозная ( $G_2-G_3$ ) и эндометриодная аденокарцинома ( $G_3$ ) с учетом частых мутаций в генах *TP53* и *BRCA1/2* требуют другого подхода, в частности таргетных препаратов из группы ингибиторов PARP. Нарушение восстановления ДНК и создание ситуации «синтетической летальности» (см. рис. 4), избирательное действие только на клетки с утраченными функциями *BRCA* показывают, что ингибиторы PARP имеют большую перспективу в качестве поддерживающей терапии после препаратов платины (см. рис. 5). Препарат олапариб, как первый наиболее изученный из группы ингибиторов PARP, показал свою максимальную эффективность у пациенток с врожденными мутациями и соматическими опухолевыми мутациями *BRCA1/2*. Механизм действия малой молекулы ингибитора PARP состоит в блокировании PARP и фиксации ее к месту однонитевых разрывов, что приводит в дальнейшем к образованию и накоплению также и двунитевых разрывов в фазу репликации ДНК, что вызывает избирательную опухолевую гибель при наличии дефицита белка *BRCA1/2* при мутациях этих генов [33]. Олапариб является ингибитором PARP, одобренным для клинического применения. Его первоначальное изучение в монотерапии распространенных солидных опухолей продемонстрировало преимущество при лечении всех больных с опухолями, имеющих нарушения гомологичной рекомбинации за счет дефектов генов *BRCA1/2* (см. рис. 3). Последующие работы показали высокое преимущество препарата в качестве поддерживающей терапии для больных с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного



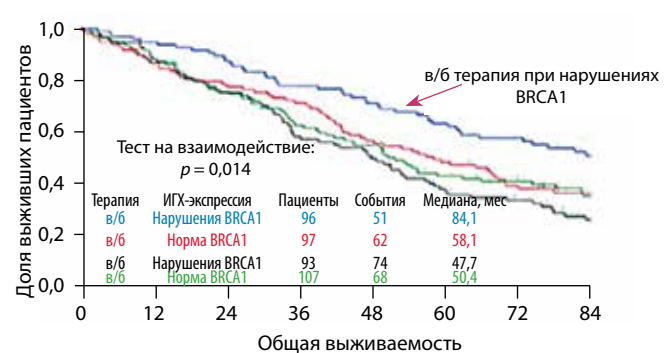
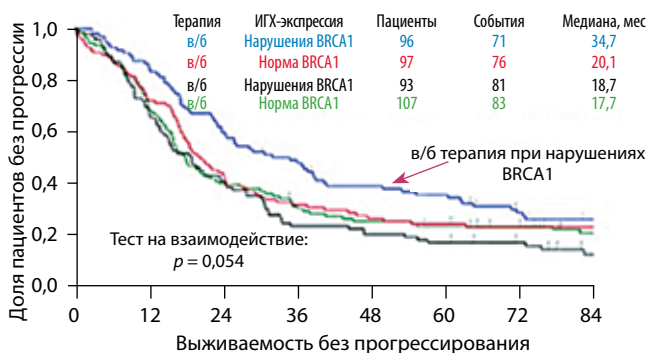
**Рис. 5.** Включение препарата олапариб в схему лечения значительно повышает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией *BRCA1/2* (исследование 19) [18]: в сравнении с применением плацебо увеличение медианы ВБП составляет 6,9 мес, уменьшение риска прогрессирования заболевания или смерти – 82 %

серозного РЯ – увеличение выживаемости без прогрессирования на 7 мес по сравнению с плацебо [18]. Олапариб получил ускоренное одобрение также от FDA для основной монотерапии у сильно предлеченных больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ, которые получали 3–4 линии химиотерапии. Сегодня изучаются комбинации олапариба с другими препаратами: антиангиогенными, иммунотерапевтическими. Таким образом, модель пациентки, нуждающейся в лечении препаратом олапариб (Линпарза, производитель Астразенека, Великобритания), – это больная с наличием герминальной или соматической мутации *BRCA1/2* при серозном высокозлокачественном РЯ, раке маточных труб или первичном перитонеальном раке, получившая платиносодержащее лечение по поводу платиночувствительного рецидива с эффектом (полный или частичный ответ). В качестве клинического примера приводим 2 наблюдения.

**Пациентка С., 45 лет, семейного онкологического анамнеза не имеет. Общее состояние по шкале Eastern**

*Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>, сопутствующей патологии не обнаружено. Анамнез: более 10 лет беспокоили нерегулярные менструации, причину не искали, лечение не получала. В сентябре 2015 г. обратилась к гинекологу, при осмотре в области малого таза обнаружено объемное пальпируемое образование размером > 8 см. По данным ультразвуковой томографии выявлена миома матки до 2,7 см и 2 новообразования: в проекции левых придатков – 8,4 × 7,2 × 6,9 см, правых – до 4,8 × 3,9 × 5,6 см, также определялась свободная жидкость в брюшной полости до 1 л. Маркер СА-125 – 119 МЕ/мл, HE4 – 172 МЕ/мл. При обследовании желудочно-кишечного тракта, молочных желез, органов грудной клетки дополнительных образований не обнаружено. 05.10.2015 выполнена диагностическая лапароскопия, при которой визуализированы двусторонние опухоли яичников до 8 см, папиллярные разрастания опухолевой ткани по брюшине таза и в области правой маточной трубы. С участков брюшины и маточной трубы взята биопсия для выполнения срочного гистологического исследования. **Гистологическое заключение:** серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности. Операция продолжена в объеме срединной лапаротомии. Экстирпация матки с придатками. Удаление большого сальника (R0). Ревизия забрюшинного пространства (N0). Установка порт-системы Celsite® Peritoneal J203 (B BRAUN) для проведения внутривнутрибрюшинной химиотерапии.*

Плановое гистологическое исследование подтвердило данные срочного гистологического заключения: серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности T2bN0M0; лейомиома матки. В послеоперационном периоде проведен курс химиотерапии: 1-й день – паклитаксел внутривенно (в/в) 135 мг/м<sup>2</sup>/3 ч, 2-й день – цисплатин интраперитонеально 75 мг/м<sup>2</sup> и 8-й день – паклитаксел интраперитонеально 60 мг/м<sup>2</sup>. На основании высокозлокачественного подтипа РЯ по данным гистологического заключения и молодого возраста пациентки выполнен генетический анализ крови на наличие основных наследуемых мутаций в генах *BRCA1*: 185delAG, 2080delA, 300T>G, 3875delGTCT,



**Рис. 6.** Анализ эффективности внутривнутрибрюшинной (в/б) и внутривенной химиотерапии у больных с дефицитом белка *BRCA1* [Lesnock J.L. et al. *Br J Cancer* 2013;108(6):1231–7]

4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA и BRCA2 – 6174delT. Обнаружена наиболее частая среди людей славянского происхождения мутация с.5382insC гена BRCA1. Решено было проводить внутривенную химиотерапию 1 препаратом – цисплатином в дозировке 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Всего проведено 6 курсов. Окончание лечения – февраль 2016 г. Последняя дата обследования – 02.11.2016, признаков рецидива болезни нет, ремиссия 9 мес. В случае выявления рецидива опухоли лечение будет продолжено препаратами платины с последующей поддерживающей терапией Линпарзой 400 мг × 2 раза в сутки (при достижении объективного эффекта – переход на платиносодержащую терапию), тогда будет получен максимально возможный выигрыш в отдаленном прогнозе для больной. Линпарза является мощным ингибитором ферментов PARP-1, PARP-2, PARP-3, требующихся для восстановления однонитевых разрывов ДНК. Блокировка репарации ДНК за счет ингибирования PARP приводит к двунитевым разрывам молекулы ДНК, и при отсутствии BRCA-восстановления в опухолях с мутациями BRCA1/2 повреждения становятся необратимыми, т. е. опухолевая клетка погибает.

**Пациентка Н.**, 71 года, семейного онкологического анамнеза не имеет. Общее состояние по шкале ECOG 2, индекс массы тела 36 кг/м<sup>2</sup>, сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей, постинфарктный кардиосклероз. **Анамнез:** с октября 2012 г. появились боли в животе, стало тяжелее дышать. При обследовании выявлен выраженный асцит до 10 л и образования в области придатков матки размерами до 15–18 см. СА-125 – 4856 МЕ/мл. **Клинический диагноз:** РЯ Т3сNxM0. 06.10.2012 выполнен лапароцентез, эвакуировано 11 л серозной жидкости, получены клетки серозной аденокарциномы в асците, с целью уменьшить накопление асцитической жидкости внутривенно введено 100 мг цисплатина. После полного кардиологического и онкологического обследования больной выполнено стентирование 3 коронарных артерий и лечение начато с 3 курсов неоадьювантной химиотерапии: в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>/3 ч в 1-й день и в/в карбоплатин АUC 5. Отмечено падение СА-125 до 830 МЕ/мл, положительная динамика по данным ультразвуковой томографии. 13.03.2013 выполнена операция: экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция опухоли R1 (остаточный

компонент в ректосигмоидном отделе толстой кишки размером до 1,5–2,0 см). **Гистологическое заключение:** серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности с признаками лечебного патоморфоза опухоли II–III степени.

В послеоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии: в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>/3 ч в 1-й день + в/в карбоплатин АUC 5. Достигнут полный регресс опухоли, ремиссия продлилась 11 мес. 09.05.2014 выявлен рецидив в ректосигмоидном отделе толстой кишки 2,55 × 3,4 см, СА-125 – 116 МЕ/мл. Пациентка обследована на наличие герминальных мутаций BRCA1/2, выявлена мутация 2080delA в гене BRCA1. С учетом наличия мутации лечение платиночувствительного рецидива РЯ проводилось по схеме: в/в гемзар 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и в/в цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Всего проведено 5 курсов терапии, лечение переносила тяжело, дважды отмечалась фебрильная нейтропения. В сентябре 2014 г. зафиксирована полная ремиссия рецидивной опухоли. СА-125 – 8 МЕ/мл. В апреле 2015 г., через 7 мес, выявлено повышение СА-125 до 157 МЕ/мл и по данным ультразвуковой томографии асцит до 1 л с мелкой опухолевой диссеминацией, от 0,5 до 1,5 см по брюшине малого таза, всего 3–4 депозита (метастаза). Учитывая нормальное функциональное состояние больной (ECOG 0–1), лечение продолжено препаратами платины: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 день. Проведено 5 курсов терапии с эффектом. В октябре 2015 г. достигнута ремиссия: СА-125 – 12 МЕ/мл, признаков болезни по данным ультразвуковой томографии не определяется. Ремиссия 6 мес. С апреля 2016 г. проведено 5 курсов химиотерапии липосомальным доксорубицином, на 4 курсах отмечалась положительная динамика, затем выявлен рост маркера СА-125 до 84,5 МЕ/мл, в сентябре 2016 г. произведена смена схемы лечения на цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> и на 3 курсах терапии получено снижение СА-125 до 31 МЕ/мл и отсутствие прогрессии опухоли по данным ультразвуковой томографии. В плане дальнейшего лечения больной будет запланировано еще 2 курса терапии цисплатином с дальнейшей рекомендацией поддерживающего лечения Линпарзой 400 мг × 2 раза в сутки. Данный пример демонстрирует, что, несмотря на возраст больной старше 70 лет, определение мутаций BRCA1/2 позволило индивидуализировать ее лечение и дать хороший шанс на prolongation жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. Ed. by N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho et al. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной сис-

3. Sherman M.E., Drapkin R.I., Horowitz N.S. et al. Rationale for developing a specimen bank to study the pathogenesis of high-grade serous carcinoma: a review of the evidence. Cancer Prev Res (Phila) 2016;9(9):713–20. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0384. PMID: 27221539.



4. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. by R.J. Kurman. Lyon, 2014.
5. George S.H., Shaw P. BRCA and early events in the development of serous ovarian cancer. *Front Oncol* 2014;4:5. DOI: 10.3389/fonc.2014.00005. PMID: 24478985.
6. Walton J., Blagih J., Ennis D. et al. CRISPR/Cas9-mediated Trp53 and Brca2 knockout to generate improved murine models of ovarian high-grade serous carcinoma. *Cancer Res* 2016;76(20):6118–29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1272. PMID: 27530326.
7. Kuhn E., Ayhan A., Shih I.M. et al. Ovarian Brenner tumour: a morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer* 2013;49(18):3839–49. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.011. PMID: 24012099.
8. Ryland G.L., Hunter S.M., Doyle M.A. et al. RNF43 is a tumour suppressor gene mutated in mucinous tumours of the ovary. *J Pathol* 2013;229(3):469–76. DOI: 10.1002/path.4134. PMID: 23096461.
9. Shan W., Mercado-Uribe I., Zhang J. et al. Mucinous adenocarcinoma developed from human fallopian tube epithelial cells through defined genetic modifications. *Cell Cycle* 2012;11(11):2107–13. DOI: 10.4161/cc.20544. PMID: 22592533.
10. Kuhn E., Meeker A.K., Visvanathan K. et al. Telomere length in different histologic types of ovarian carcinoma with emphasis on clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(8):1139–45. DOI: 10.1038/modpathol.2011.67. PMID: 21499239.
11. Madore J., Ren F., Filali-Mouhim A. et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* 2010;220(3):392–400. DOI: 10.1002/path.2659. PMID: 19967725.
12. Ramalingam P. Morphologic, immunophenotypic, and molecular features of epithelial ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2016;30(2):166–76. PMID: 26892153.
13. Mirzaei H., Yazdi F., Salehi R., Mirzaei H.R. siRNA and epigenetic aberrations in ovarian cancer. *J Can Res Ther* 2016;12(2):498–508. DOI: 10.4103/0973-1482.153661. PMID: 27461600.
14. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I. et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287. PMID: 24240112.
15. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307(4):382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20. PMID: 22274685.
16. Vencken P.M., Kriege M., Hoogwerf D. et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22(6):1346–52. DOI: 10.1093/annonc/mdq628. PMID: 21228333.
17. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):852–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5. PMID: 21862407.
18. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C. et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. 2016;17(11):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X. PMID: 27617661.
19. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4):258–66. [Имянитов Е.Н. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(4): 258–66. (In Russ.)].
20. Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3555–61. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.5719. PMID: 20547991.
21. Isakoff S.J., Mayer E.L., He L. et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1902–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6660. PMID: 25847936.
22. Chalasani P., Livingston R. Differential chemotherapeutic sensitivity for breast tumors with “BRCAness”: a review. *Oncologist* 2013;18(8):909–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0039. PMID: 23881989.
23. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2. PMID: 27555886.
24. Norquist B., Wurz K.A., Pennil C.C. et al. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3008–15. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2980. PMID: 21709188.
25. Blagden S.P. Harnessing pandemonium: the clinical implications of tumor heterogeneity in ovarian cancer. *Front Oncol* 2015;5:149. DOI: 10.3389/fonc.2015.00149. PMID: 26175968.
26. Pujade-Lauraine É., Combe P. Olaparib in ovarian cancer with BRCA mutation. *Bull Cancer* 2015;102(6 Suppl 1):S82–4. DOI: 10.1016/S0007-4551(15)31221-2. PMID: 26118881.
27. Murai J., Huang S.Y., Das B.B. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(21):5588–99. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753. PMID: 23118055.
28. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039–45. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505. PMID: 22529265.
29. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799. PMID: 22204725.
30. Pereira E., Camacho-Vanegas O., Anand S. et al. Personalized circulating tumor DNA biomarkers dynamically predict treatment response and survival in gynecologic cancers. *PLoS One* 2015;10(12):e0145754. DOI: 10.1371/journal.pone.0145754. PMID: 26717006.
31. Sapiezynski J., Taratula O., Rodriguez-Rodriguez L., Minko T. Precision targeted therapy of ovarian cancer. *J Control Release* 2016;243:250–68. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.014. PMID: 27746277.
32. Ramus S., Song H., Dicks E. et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11). DOI: 10.1093/jnci/djv214. PMID: 26315354.
33. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):245–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60893-8. PMID: 20609468.