

Журман В.Н., Матюшкина Л.С., Елисеева Е.В., Табакаров П.С.

Характеристика BRCA ассоциированного рака яичников в Приморском крае

ФГБОУ ВО Тихоокеанский медицинский университет Минздрава России, Владивосток

Zhurman V.N., Matyushkina L.S., Eliseeva E.V., Tabakarov P.S.

Characteristics of BRCA-associated ovarian cancer in Primorsky Krai

Резюме

Введение. Рак яичников (РЯ) является основной причиной смерти от гинекологических злокачественных новообразований, при этом 5-летняя выживаемость наблюдается всего у 5 – 30% для пациентов с запущенным заболеванием, несмотря на циторедуктивные операции и широкий арсенал противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время признано, что мутации BRCA1/2 определяют генетическую предрасположенность к возникновению рака яичников, и индивидуализируют протоколы лечения данной когорты пациенток. Цель работы. Анализ данных пациенток с BRCA ассоциированным раком яичников в Приморском крае. Материалы и методы. За период 2016 – 2018 годы в Приморском краевом онкологическом диспансере выполнено 197 молекулярно-генетических исследований гистологического и биологического материала на определение наличия BRCA 1/2 мутации у пациенток с раком яичников I-IV стадии, посредством проведения ПЦР в режиме реального времени набором «Онкогенетика» (РУ № ФСР 2010/08415) с определением 8-ми мутаций в генах BRCA1/2 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875delA, 3819del5, C61G, 2080delA, 6174delT) на анализаторе CFX96. При наличии отягощенного онкологического наследственного анамнеза, молодого возраста, наличие нескольких локализаций злокачественных новообразований у пациента, выполнялось секвенирование (next generation sequencing, NGS), которое позволяет определить более 30 мутаций BRCA1/2. Исследование проводилось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что всего выявлено 30 (15,3%) BRCA1/2 положительных пациенток, у 25 (12,7%) выявлена BRCA1 мутация; у 5 (2,6%) – BRCA2 мутация. Среди BRCA1 положительных пациенток наиболее часто регистрировалась мутация 5382insC (в 50,1 % случаев), в 13,4% - 4153delA и в 6,7% - 2080delA и 3875delGTCT соответственно. Выводы. Частота встречаемости BRCA ассоциированного рака яичников не отличается от общепопуляционных данных. Информация о наличии мутаций BRCA необходима в клинической практике для индивидуализации дальнейшей терапии больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, BRCA ассоциированный рак яичников, BRCA1 мутация, BRCA2 мутация, ДНК-тестирование

Summary

Introduction. Ovarian cancer (OC) is the main cause of death from gynecological malignant tumors, with 5-year survival of only 5-30% for patients with advanced disease, despite cytoreductive surgery and chemotherapy based on platinum and taxane. [1–4] It is now recognized that BRCA1/2 mutations determine the genetic predisposition to ovarian cancer, and individualize the treatment protocols of this cohort of patients. Objective. Analysis of BRCA associated ovarian cancer in Primorsky Krai. Materials and methods. During the period 2016–2018, 197 molecular genetic studies of histological and biological material were performed at the Primorsky Regional Oncologic Dispensary to determine the presence of BRCA 1/2 mutation in patients with stage I-IV ovarian cancer using real-time PCR using the Oncogenetics kit (RU No. FSR 2010/08415) with the definition of 8 mutations in the BRCA1/2 genes (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875delA, 3819del5, C61G, 2080delA, 6174delT) on the CFX96 analyzer. In the presence of a burdened oncological hereditary history, a young age, the presence of several localizations of malignant neoplasms in a patient, sequencing was performed (next generation sequencing, NGS), which allows to determine more than 30 BRCA1/2 mutations. The study was conducted in the framework of the program "Improvement of molecular genetic diagnosis in the Russian Federation with the aim of increasing the effectiveness of antitumor treatment". Results. The data obtained indicate that a total of 30 (15.3%) BRCA1/2 positive patients were detected, 25 (12.7%) identified a BRCA1 mutation; 5 (2.6%) - BRCA2 mutation. Among BRCA1 positive patients, the 5382insC mutation was recorded most frequently in 50.1%

of cases, in 13.4% in 4153delA and in 6.7% in 2080delA and 3875delGTCT respectively. Conclusions. The incidence of BRCA associated ovarian cancer does not differ from general population data. Information about the presence of BRCA mutations is necessary in clinical practice for the individualization of further therapy of patients with OC.

Keywords: ovarian cancer, BRCA associated ovarian cancer, BRCA1 mutation, BRCA2 mutation, DNA testing

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Приморского края в 2017 году абсолютное число заболевших раком яичников (РЯ) составило 188 человек (в абсолютных числах). Стандартизованный показатель данного заболевания на 100 тысяч населения - 12,28. Каждый год в Приморском крае регистрируется 200 новых случаев больных с раком яичников. Зафиксированы следующие два пика заболеваемости: в возрастной группе 40 – 44 года и в 55 – 59 лет. Средний возраст умерших от рака яичников в данном регионе составил 57 лет. За период с 2012 по 2018 годы отмечается увеличение пятилетней выживаемости больных с раком яичников на 14,2%, показатели одногодичной летальности снизились на 13,3% [1,2].

Данные эпидемиологических исследований и анализа семейных историй свидетельствуют о том, что порядка 10,0 % больных наследуют от родителей гены предрасположенности к раку яичников. Большое количество случаев наследственного рака яичников обусловлено герминальными мутациями гена BRCA1/2, которые могут встречаться при всех гистологических вариантах, кроме муцинозной аденокарциномы яичников [2,3].

В большинстве международных и российских клинических рекомендациях (NCCN, ESMO, (ASCO-)SGO, AOP, RUSSCO) указана необходимость тестирования мутаций BRCA у всех женщин с раком яичников на этапе постановки диагноза, поскольку информация о наличии или отсутствии мутаций BRCA может использоваться для индивидуализации дальнейшей терапии больных с раком яичников [3,4,5].

В связи с этим на современном этапе развития онкогинекологической службы важное значение при обследовании женщин с раком яичников отводится медико-генетическому консультированию, позволяющему выявить признаки наследственной формы заболевания.

Цель работы: анализ BRCA ассоциированного рака яичников в Приморском крае.

Материалы и методы

За период 2016 – 2018 годы в Приморском краевом онкологическом диспансере выполнено 197 молекулярно-генетических исследований гистологического и биологического материала на определение наличия BRCA1/2 мутации у пациенток с серозным раком яичников и маточных труб. Исследование проводилось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения».

Математическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в

виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего m . Достоверность различий определялась по t -критерию Стьюдента для независимых выборок. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутации BRCA1/2 от общего количества исследуемых представлена на рисунке 1 и в таблице 1.

Согласно представленным данным, всего выявлено 30 (15,3%) BRCA1/2 положительных пациенток, у 25 (12,7%) выявлена BRCA1 мутация; у 5 (2,6%) - BRCA2 мутация.

Среди BRCA1 положительных пациенток наиболее часто регистрировалась мутация 5382insC – в 50,1 % случаев (15 человек), в 13,4% случаев (4 человека) - 4153delA и в 6,7% - 2080delA и 3875delGTCT (2 человека) соответственно.

Распределение пациенток в зависимости от стадии заболевания и наличия или отсутствия мутации (BRCA1/2) представлено на рисунке 2.

При распределении по стадиям заболевания 29,9% составили пациенты с I-II стадией и 70,1% с III-IV стадией (преимущественно пациенты, не имеющие мутации).

Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от степени гистологической злокачественности и наличия или отсутствия мутаций представлена на рисунке 3.

Наименьшее количество пациенток, имеющих опухоль умеренной и высокой степени злокачественности верифицировано в подгруппе больных, имеющих мутацию BRCA 2. Наибольшее количество женщин с новообразованием яичника низкой; умеренной и высокой степени дифференцировки зарегистрировано у больных с отсутствием мутаций (28% и 91% соответственно).

Сравнительная характеристика общей выживаемости пациенток в течение 5 лет в зависимости от статуса (носители BRCA1, BRCA2, не носители), представлена на рисунке 4.

Отмечено, что в среднем на 7% общая выживаемость выше в группе пациенток носителей BRCA1/2.

Анализ времени безрецидивного периода у пациенток с BRCA1/2 (20,3 мес.) и у пациентов, не имеющих мутации (17,5 мес.) больше на 2,8 мес. Данные представлены на рисунке 5.

По данным ряда авторов, наиболее часто встречаемой является мутация 5382insC в гене BRCA1 [6,7,8]. Частота мутаций BRCA1 5382insC у больных раком яичников различных регионов России составляет 4,1–19,1 %. Наименьшая частота встречаемости мутации BRCA1

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутации BRCA1/2 от общего количества исследуемых

Показатель	Значение			
	Абс.	Герминальная мутации	Соматическая мутации	Отп. (%)
Наличие BRCA 1 мутации	25			12,7
185delAG	1	1		3,3
4153delA	4	4		13,4
5382insC	15	15		50,1
3819delGTAA	1	1		3,3
2080delA	2	2		6,7
3875delGTCT	2	2		6,7
Наличие BRCA 2 мутации	5			2,6
c.658_659delGT	1	1		3,3
c.51_52delAC	1		1	3,3
c.6468_6469delTC	1	1		3,3
c.2653_2656GACA	1	1		3,3
c.7069_7070delCT	1	1		3,3
Отсутствие мутации	167			84,7
Всего	197			100

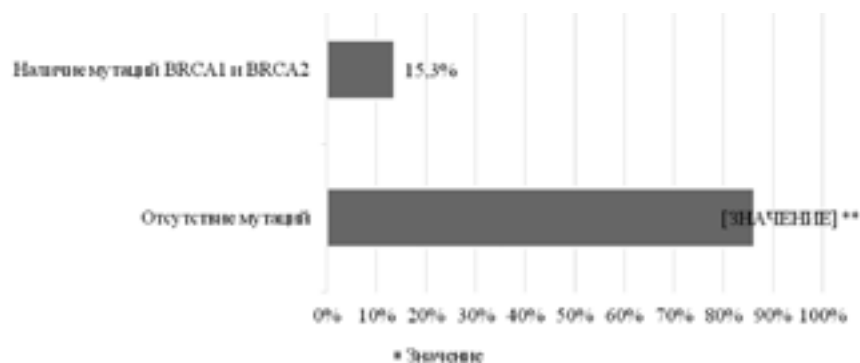


Рис. 1 Сравнительная характеристика пациенток (в процентном соотношении) в зависимости от наличия или отсутствия мутаций (BRCA1/2) от общего количества пациентов. Примечание: $**p < 0,01$ - достоверность различия признака между группами

5382insC выявлена у больных Сибирского региона (4,1 %). В Центральном и Северо-Западном регионах РФ встречаемость данной мутации варьирует от 8,82 до 16 % [1,2,6].

Работы некоторых исследователей свидетельствуют о том, что BRCA-позитивный рак яичников характеризуется высокой частотой ответа на первую и последующие линии платиносодержащей химиотерапии, длительными безрецидивными периодами и лучшей общей выживаемостью.

При этом женщины с высокодифференцированным серозным раком яичников при наличии мутации BRCA2

характеризуются более высокими показателями выживаемости и ответом на химиотерапию, по сравнению с пациентками, которые имеют другие мутации гена BRCA, ассоциированного с высокой геномной нестабильностью [3,5,8,9].

Данным фактом обусловлена необходимость проведения ДНК-тестирования на предмет наличия мутации у всех пациентов с раком яичников с целью определения стратегии лечения. Информация о наличии мутаций BRCA используется для индивидуализации дальнейшей терапии больных раком яичников.

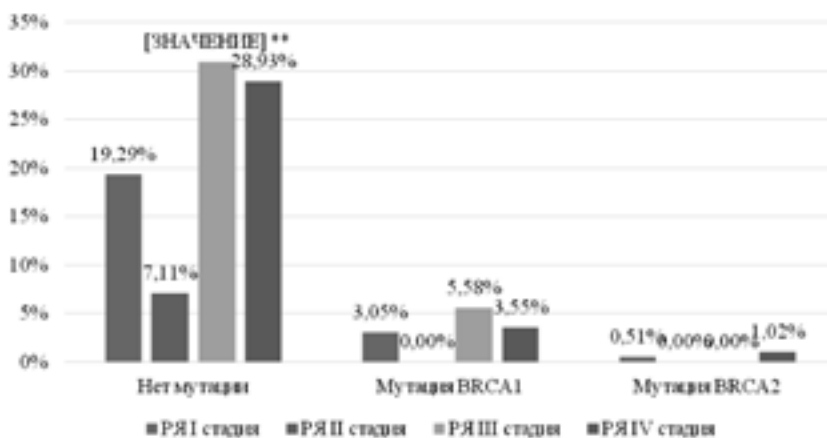


Рис. 2 Сравнительная характеристика пациенток (в процентном соотношении) в зависимости от стадии заболевания и наличия или отсутствия мутации (BRCA1 или BRCA2). Примечание: **p < 0,01- достоверность различия признака между группами.

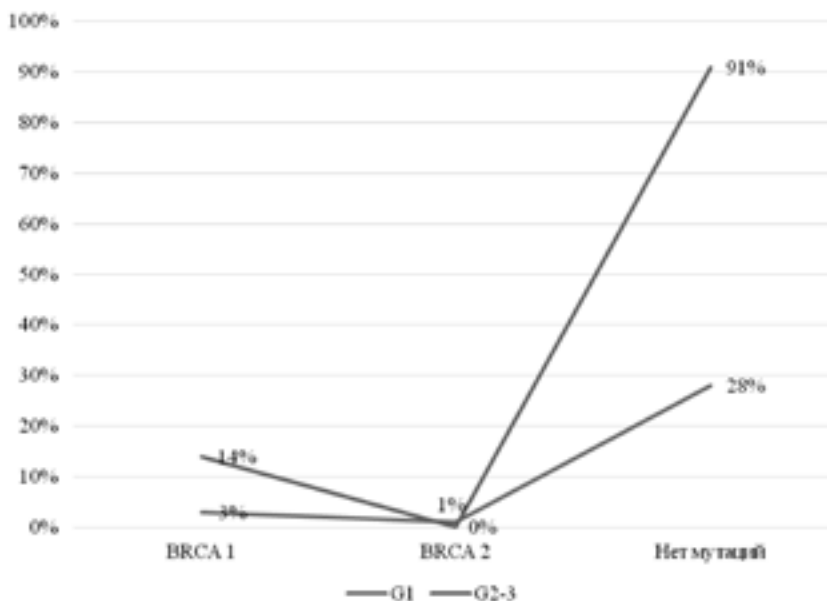


Рис.3 Сравнительная характеристика пациенток (в процентном соотношении) в зависимости от степени гистологической злокачественности и наличия или отсутствия мутаций. Примечание: G 1- низкая степень злокачественности. G 2-3 - высокая степень злокачественности

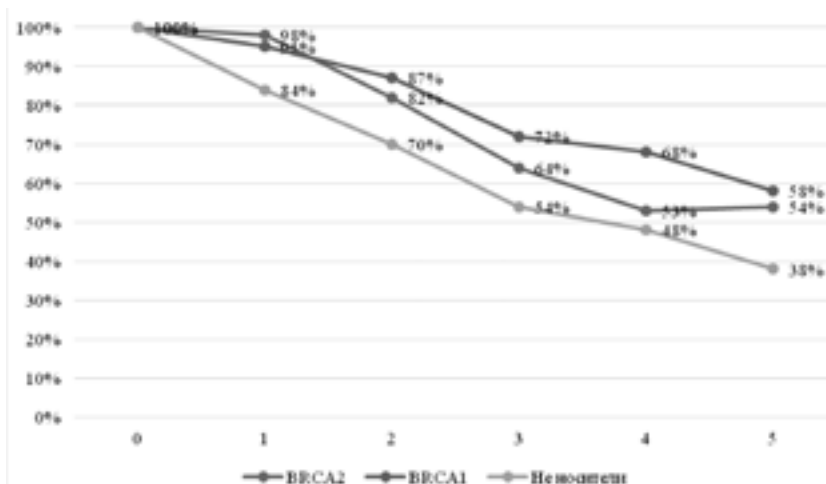


Рис. 4. Сравнительная характеристика общей выживаемости пациенток (в процентном соотношении) в течение 5 лет в зависимости от статуса (носители: BRCA1, BRCA2; не носители)

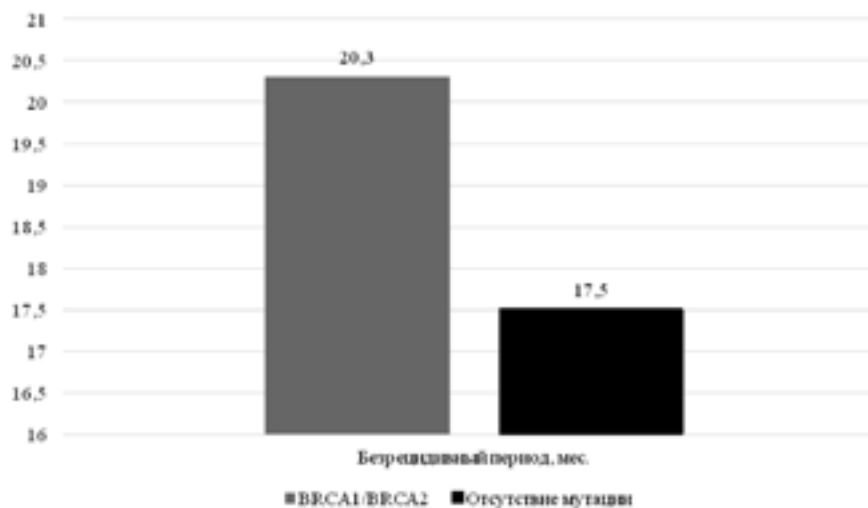


Рис. 5. Сравнительная характеристика анализа времени (в месяцах) безрецидивного периода у пациентов с BRCA1/2 мутацией и с отсутствием мутации

Заключение

Частота встречаемости BRCA ассоциированного рака яичников в Приморском крае не отличается от общепопуляционных данных. Обследование пациентов на носительство BRCA мутации позволяет индивидуализировать протоколы лечения и улучшить показатели общей выживаемости, а также способствовать формированию группы риска по развитию рака яичников у родственников для снижения заболеваемости и смертность от данной патологии. ■

Информация о конфликте интересов и источнике финансирования — конфликт интересов отсутствует.

Журман В.Н., кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим хирургическим отделением №2 ГБУЗ

«Приморский краевой онкологический диспансер», ассистент кафедры «акушерства и гинекологии» Тихоокеанского государственного медицинского университета. **Матюшкина Л.С.**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой «акушерства и гинекологии» Тихоокеанского государственного медицинского университета. **Елисеева Е.В.**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой «общей и клинической фармакологии» Тихоокеанского государственного медицинского университета. **Табакаров П.С.**, врач онкологического хирургического отделения №2 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Адрес для переписки: 690000, Приморский край, г. Владивосток, ул. Комсомольская 25б, кв 63, 8 (904) 622-25-77, varvara2007@yandex.ru (Журман Варвара Николаевна)

Литература:

1. Набиева Ф.С. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и диагностики рака яичников (обзор литературы). Электронный научный журнал / Биология и интегративная медицина. 2016; 2: 110-131.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015; 50.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/ Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version. 2. 2016 [Электронный ресурс] // National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
4. Иванцов А.О., Клецов 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 лёгкого. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(1):99-103. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103>.
5. Kotsopoulos J., Rosen B., Fan I. et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol* 2016; 140:42–7.
6. Анисименко М.С., Афанасьева Н.А., Часовникова О.Б., Красильников С.Э., Гуляева Л.Ф., Коваленко С.П. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене BRCA1 у больных раком яичников в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4. С. 39–42.
7. Городнова Т.В., Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников

- носителей мутаций в гене *BRCA 1/2*. Вопросы онкологии. 2014; 3: 339–34.
8. Harter P., Johnson T., Berton-Rigaud D. et al. *BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. Gynecol Oncol* 2016;140:443–9.
9. Coleman R.L., Sill M.W., Bell-McGuinn K. et al. *A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol* 2015;137:386–91