

Для цитирования: *Городнова Т.В., Баранов С.Б., Тятков С.А., Шевкунов Л.Н., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Имянитов Е.Н., Берлев И.В.* Опыт использования лучевой терапии при BRCA-положительном раке яичников. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 103–107. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-103-107.

For citation: *Gorodnova T.V., Baranov S.B., Tyatkov S.A., Shevkunov L.N., Sokolenko A.P., Kotiv K.B., Imyanitov E.N., Berlev I.V.* Radiotherapy in management of BRCA-positive OVARIAN cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 103–107. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-103-107.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ BRCA-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

**Т.В. Городнова, С.Б. Баранов, С.А. Тятков, Л.Н. Шевкунов,
А.П. Соколенко, Х.Б. Котив, Е.Н. Имянитов, И.В. Берлев**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Аннотация

Клетки опухоли с нарушенной функцией генов BRCA 1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют повышенную чувствительность к различным ДНК-повреждающим агентам. Представлен опыт успешного лечения двух больных распространенным раком яичников, носительниц мутации в гене BRCA1, которые получали лучевую терапию с химиотерапией препаратами платины. В результате лечения был зафиксирован полный клинический ответ. Период до прогрессирования в первом случае составил 11 мес, во втором – 8 мес.

Ключевые слова: рак яичников, репарация ДНК, платиносодержащая химиотерапия, лучевая терапия.

Радиация вызывает нарушение синтеза молекулы ДНК путем разрыва нитей ДНК. После облучения различные молекулярные системы клетки вовлекаются в репарацию этих повреждений. Множество работ посвящено описанию роли генов репарации BRCA 1/2 в формировании ответа на ДНК-повреждающие агенты посредством механизмов гомологичной рекомбинации [1–3]. Опухолевые клетки с нарушенной функцией генов BRCA 1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют повышенную чувствительность к различным ДНК-повреждающим агентам. Ранее в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в ряде исследований была доказана высокая эффективность препарата цисплатин, обладающего ДНК-повреждающим эффектом, у больных раком яичников (РЯ) носительниц мутаций в гене BRCA1/2 [4–6]. Учитывая универсальность внутриклеточных механизмов при «недостаточных» функциональных возможностях систем репарации у больных с мутациями, можно предположить, что применение лучевой терапии так же эффективно, как и препараты платины. В то же время клинический опыт свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии злокачественных опухолей удалось достичь благодаря сочетанию облучения и химиотерапии (ХТ) [7].

Лучевая терапия у больных эпителиальным РЯ то включалась в комплекс лечебных мероприятий,

то вытеснялась системной ХТ [1, 8]. При анализе архивных историй болезни 588 пациенток с эпителиальным РЯ I–IV стадий, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2015 г., выяснилось, что только 3,2 % больных получали лучевую терапию при рецидиве заболевания. Мы представляем клинические случаи успешного химиолучевого лечения локального рецидива у больных РЯ носительниц мутации в гене BRCA1.

Больная О., 46 лет, наблюдалась в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с мая 2013 г., когда был установлен диагноз распространенного РЯ (Т3сNхM0). У пациентки была обнаружена герминальная мутация BRCA1 5382 ins C. С июня по август 2013 г. она получила 3 курса неоадьювантной ХТ – цисплатин в монорежиме 100 мг/м², после чего 21 августа 2013 г. выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками и оментэктомией. При морфологическом исследовании определена низкодифференцированная аденокарцинома с выраженным лечебным патоморфозом (рис. 1).

После хирургического этапа лечения проведено 3 курса адьювантной ХТ по той же схеме. Длительность безрецидивного периода составила 10 мес. В августе 2014 г. зафиксирован маркерный рецидив заболевания (увеличение СА-125 с 9,7 до 15,8 Ед/мл), при этом инструментальное обследование не выявило очагов опухоли. Появление

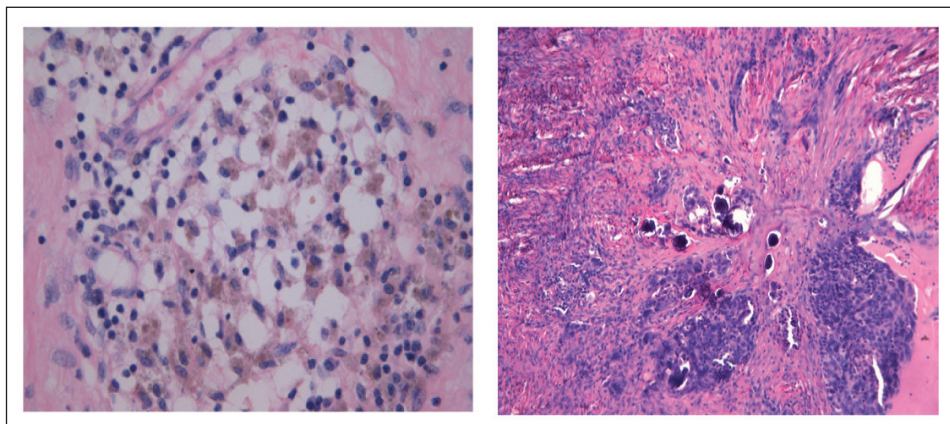


Рис. 1. Микрофото. Выраженный патоморфологический эффект наличия гемосидерофагов, псантомных телец. Окраска гемоксилином и эозином. $\times 30$



Рис. 2. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: а – до начала лечения (стрелкой указан рецидивный узел в малом тазу за культей влагалища); б – после проведенной химиолучевой терапии – полный регресс образования

же местного рецидива заболевания установлено только в ноябре 2014 г., когда при МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием позади культы влагалища было выявлено образование размерами $24 \times 8 \times 31$ мм, накапливающее контрастное вещество; данных за наличие асцита и канцероматоза не получено. По данным КТ органов брюшной и грудной полости с внутривенным контрастированием других опухолевых очагов выявлено не было.

С 26.11.2014 по 23.12.2014 проводилась лучевая терапия в режиме обычного фракционирования, СОД в области опухолевого очага – 38 Гр, на фоне которого 1 раз в неделю в качестве радиосенсибилизатора внутривенно вводился цисплатин в дозе 40 мг/м^2 (суммарно – 120 мг). По данным контрольной МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (рис. 2), выполненной через месяц после окончания лучевой терапии, очаг в малом тазу за культей влагалища не определяется. При оценке противоопухолевого эффекта согласно критериям RECIST определена полная регрессия, при этом уровень СА-125 на момент контрольного инструментального обследования составил 9,0 Ед/мл. В ноябре 2015 г. отмечена элевация маркера СА-125 до 137 Ед/мл, при этом по данным КТ брюшной

полости и малого таза с внутривенным контрастированием в эпигастральной области, а также по брюшине малого таза определяются солидные узлы от 0,7 до 1,5 см в диаметре. Период до прогрессирования составил 11 мес (рис. 3).

Большая М., 44 лет, наблюдалась в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с декабря 2009 г., когда был установлен диагноз распространенного рака яичников (Т3сNxM0). При молекулярно-генетическом обследовании обнаружена герминальная мутация BRCA1 5382 ins C. С января по июнь 2010 г. пациентке проведено комбинированное лечение (3 курса неoadъювантной ХТ цисплатином, оптимальная циторедуктивная операция и 3 курса послеоперационной ХТ по той же схеме). По данным гистологического исследования опухоль представлена низкодифференцированной аденокарциномой с выраженным патоморфологическим ответом. При динамическом наблюдении период до прогрессирования составил 29 мес. В декабре 2012 г. зафиксирован рост СА-125 от 5,5 до 13,8 Ед/мл). С 20.12.2012 по 20.02.2013 пациентка получила 4 курса ХТ по схеме карбоплатин АUC 6. На этом фоне отмечено снижение СА-125 до 8,5 Ед/мл и отсутствие остаточной опухоли при операции Second look, которая выполнялась 04.10.2013. Пациентка



Рис. 3. Динамика маркера СА-125 (больная О.)

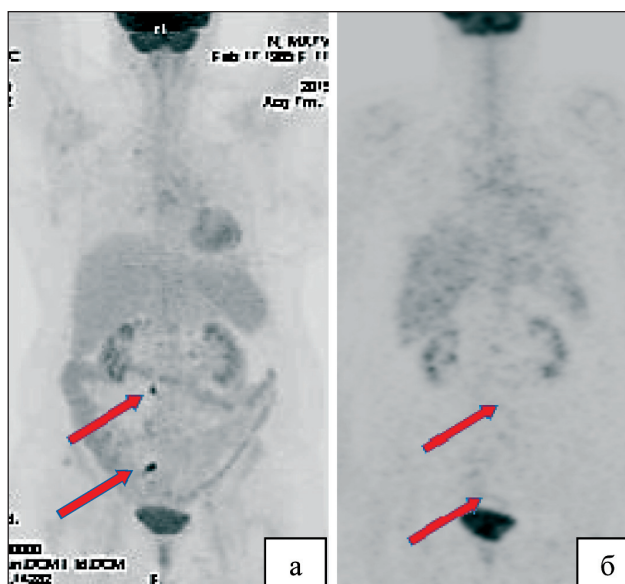


Рис. 4. ПЭТ-КТ:

а – до начала химиотерапии (стрелкой указан рецидивный узел в малом тазу за культей влагалища);
 б – после завершения химиолучевой терапии, полная регрессия

находилась под динамическим наблюдением до января 2015 г., когда отмечена элевация СА-125 до 63 Ед/мл. По данным ПЭТ-КТ (27.01.2015): по правой боковой стенке таза определяется образование кистозно-солидного строения, размерами 50×35×39 мм, тесно прилежащее к наружному контуру верхнеампулярного отдела прямой кишки и метастатическое поражение парааортального лимфатического узла. С 04.02.15 по 06.08.15 больная получила 5 курсов ХТ по схеме карбоплатин АУС6 и митомицин 8 мг/м². Учитывая развитие тромбоцитопении III степени, принято решение о завершении ХТ. Однако по данным лучевых методов обследования сохранялась остаточная опухоль в парааортальной и правой подвздошной области. С 30.11.2015 по 25.12.2015 проведен курс дистанционной лучевой терапии на парааортальную и правую подвздошную область в режиме обычного фракционирования, СОД в области опухолевого очага – 40 Гр. При контрольном обследовании по данным ПЭТ отмечена полная регрессия опухолевых очагов (рис. 4). Время до прогрессирования составило 8 мес.



Рис. 5. Динамика маркера СА-125 (больная М.)

Рецидив заболевания и элевация уровня СА-125 до 47 Ед/мл зафиксированы 18.08.2016 (рис. 5). Пациентке выполнено хирургическое вмешательство *Second look*. При ревизии органов брюшной полости и малого таза данных за увеличение парааортальных лимфоузлов и опухолевых узлов за культей влагалища и в правой подвздошной области нет, имеются единичные опухолевые очаги до 0,5 см в брюшной полости – по париетальной брюшине правого фланка, по капсуле печени. Пациентке выполнена интраоперационная гипертермическая химиоперфузия цисплатином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dembo A.J. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22 (5): 835–845.
2. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B., Johnston P.G., Harkin D.P. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (22): 1659–1668.
3. Sigurdsson K. Advanced stage III ovarian carcinoma. Prospective randomized trials comparing radiotherapy and chemotherapy. *Acta Obstet Gynaecol.* 1986; 65: 65–67.
4. 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.

Выводы

Учитывая высокую эффективность ДНК-повреждающих препаратов у больных РЯ носительниц мутаций в генах BRCA1/2 и универсальность внутриклеточных механизмов при «недостаточных» функциональных возможностях систем репарации у больных с мутациями, показания для лучевой терапии при лечении локальных рецидивов у больных РЯ носительниц мутаций в генах BRCA1/2 должны быть расширены и применяться в сочетании с радиосенсибилизирующими препаратами.

5. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369 (2): 363–367. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.028.
6. Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I., Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. *Med Oncol.* 2014; 31 (10): 199. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x.
7. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей. *Практическая онкология.* 2008; 1: 1–8.
8. Нечаева И.Д. Опухоли яичников. Л.: Медицина, 1987.

Поступила 7.04.17
Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-код: 2661-9106.

Баранов Сергей Борисович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой терапии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия).

Шевкунов Лев Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: levka1978@mail.ru.

Тягков Станислав Александрович, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: S.t.-SPb@mail.ru.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Котив Христина Богдановна, аспирант научного отделения онкогинекологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kotiv.onc@gmail.com.

Имянитов Евгений Наумович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии. ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323.

Берлев Игорь Викторович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением онкогинекологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: iberlev@gmail.com.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

RADIOTHERAPY IN MANAGEMENT OF BRCA-POSITIVE OVARIAN CANCER

T.V. Gorodnova, S.B. Baranov, S.A. Tyatkov, L.N. Shevkunov, A.P. Sokolenko, K.B. Kotiv, E.N. Imyanitov, I.V. Berlev

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Street, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Abstract

Cancer cells with the loss of BRCA 1 or BRCA 2 function are unable to repair DNA double-strand breaks and demonstrate the increased sensitivity to various DNA-damaging agents. We aimed to describe successful treatment outcomes in two patients with BRCA1-associated ovarian cancer, who showed a complete clinical response to radiotherapy in combination with platinum-based chemotherapy. The progression-free survival was 11 months in one case and 8 months in another case.

Key words: ovarian cancer, DNA repair, platinum-based chemotherapy, radiotherapy.

REFERENCES

1. Dembo A.J. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22 (5): 835–845.
2. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B., Johnston P.G., Harkin D.P. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (22): 1659–1668.
3. Sigurdsson K. Advanced stage III ovarian carcinoma. Prospective randomized trials comparing radiotherapy and chemotherapy. *Acta Obstet. Gynaecol.* 1986; 65: 65–67.
4. Gorodnova T.V., Maximov S.Ya., Guseinov K.D., Imyanitov E.N. Assessment of the clinical efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer. *Problems in Oncology.* 2014; 3: 339–34. [in Russian]
5. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Susptsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369 (2): 363–367. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.028.
6. Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I., Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. *Med Oncol.* 2014; 31 (10): 199. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x.
7. Kanaev S.V. Principles and rationale for cancer chemoradiotherapy. *Practical Oncology.* 2008; 1: 1–8. [in Russian]
8. Nechaeva I.D. Ovarian tumors. *Medicine.* 1987; 208. [in Russian]

Received 7.04.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Gorodnova Tatiana V., MD, PhD, Research Fellow, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-code: 2661-9106.

Baranov Sergey B., MD, PhD, Research Fellow, Department of Radiation Therapy, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Shevkunov Lev N., MD, PhD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: levka1978@mail.ru.

Tyatkov Stanislav A., MD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: S.t.-SPb@mail.ru.

Sokolenko Anna P., MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Kotiv Christina B., Postgraduate, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: kotiv.onc@gmail.com.

Imyanitov Evgeny N., MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

Berlev Igor V., MD, PhD, Professor, Head of Gynecological Oncology Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: iberlev@gmail.com.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests