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 неоадъювантной химиотерапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ivantsov A.O., Kleshchov M.A., Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P.

The prognostic significance of the omental chemotherapy response score in hereditary ovarian tumors after neoadjuvant chemotherapy

Резюме

Целью данного исследования стало сравнение выраженности патоморфологического регресса метастазов в большой сальник BRCA1-ассоциированных и спорадических опухолей яичника в ответ на платиносодержащую неоадъювантную химиотерапию (НАХТ). В исследование включены 40 пациенток (16 больных с мутацией BRCA1 и 24 «спорадических» случаев) в соответствии с следующими критериями: серозный гистотип опухоли высокой степени злокачественности, платиносодержащая НАХТ, оптимальная циторедуктивная операция (ОЦО), известная длительность бесплатинового интервала (БПИ). При оценке гистопатологического регресса метастазов в большой сальник в группе BRCA1-ассоциированного рака яичника РЯ частота выраженных регрессов [3 балла] составила 4/16 (25%), в группе спорадических опухолей – 1/24 (4%) (p = 0,14, точный критерий Фишера). Продолжительность БПИ достоверно зависела от степени регресса (при минимальном регрессе медиана составила 3,62 мес., при умеренном – 8,17 мес., при выраженном – 21,28 мес.; p = 0,026, тест Краскела-Уоллиса). В группе носителей мутаций BRCA1 наблюдалось различие в продолжительности БПИ между случаями с умеренным и выраженным регрессом и случаями с минимальным регрессом (медианы 18,6 мес. vs. 2,9 мес., соответственно; p = 0,04, критерий Манна-Уитни). Степень выраженности патоморфологического регресса метастазов в большой сальник BRCA1-ассоциированных и спорадических опухолей яичника в ответ на НАХТ после ОЦО коррелирует с продолжительностью БПИ.

Ключевые слова: мутация BRCA1, рак яичников, неоадъювантная химиотерапия

Summary

The study was aimed to evaluate histopathological tumor response of omental metastases in BRCA1-associated and sporadic ovarian tumors after platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT). We selected patients with histologically confirmed ovarian high-grade serous carcinoma who were treated with NACT followed by optimal debulking. Forty patients (14 BRCA1-associated cancers and 26 sporadic cases) meeting the criteria mentioned above were enrolled in the pathological examination. Clinical data (platinum-free interval, PFI) were collected through database review. Good regress [score 3] was observed in 4 out of 16 (25%) BRCA1-associated carcinomas and in one of 24 (4%) sporadic cancers (p = 0.14, Fisher's exact test). PFI was associated with the degree of response (minimal regress – median PFI 3.62 months, moderate regress – median 8.17 months, good regress - 21.28 months, p = 0.026, Kruskal-Wallis test). The omental response score predicted platinum-free interval in BRCA1-associated tumors (score 2+3 vs. 1; median PFI, 18.6 vs. 2.9 months; p = 0.04, Mann–Whitney U test). Histopathological tumor response of omental metastasis in BRCA1-associated and sporadic ovarian tumors after platinum-based neoadjuvant chemotherapy predicts PFI.

Key words: BRCA1 mutation, ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy

Введение

Современное лечение распространённого рака яичника (РЯ) включает оптимальную циторедуктивную операцию после нескольких циклов неоадъювантной платиносодержащей химиотерапии (НАХТ). Возможность выполнения оптимальной циторедукции является одним из ключевых факторов в улучшении выживаемости пациенток с распространённым раком яичника, особенно если

размер остаточного очага минимален или резидуальная опухоль отсутствует вовсе. Подавляющее большинство опухолей яичника хорошо отвечает на цитотоксическую терапию, а выполненная в оптимальном объеме операция приводит к увеличению 5-летней выживаемости [1]. Однако, несмотря на высокую чувствительность опухоли к первой линии платиносодержащей химиотерапии, РЯ почти всегда рецидивирует. Существенно, что в серозных карциномах высокой степени злокачественности продолжительность безрецидивного периода коррелирует с выраженностью гистопатологического ответа не столько первичной опухоли, сколько метастазов в большой сальник, что определяет характер клинического течения заболевания [2, 3].

Значительную долю карцином яичника (10-15%) составляют опухоли, развивающиеся у носительниц наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2. Эти хорошо известные гены-супрессоры участвуют в регуляции пролиферации клеток и репарации молекулы ДНК посредством механизма гомологичной рекомбинации. Карциномы, возникающие у носительниц мутаций, как правило, принадлежат к серозному гистологическому типу, характеризуются высокой степенью злокачественности (high grade) и на момент постановки диагноза уже относятся к III или IV стадии заболевания (распространенный РЯ). Тем не менее, по целому ряду наблюдений, прогноз в отношении общей продолжительности жизни при BRCA1-ассоциированном РЯ лучше по сравнению с их спорадическими фенокопиями. По мнению исследователей, более благоприятный прогноз наследственного РЯ связан либо с особыми биологическими свойствами этих раков, либо с их высокой химиочувствительностью [4]. Предполагается, что характер патоморфологического регресса и его прогностическая значимость могут различаться для BRCA1-ассоциированных и спорадических карцином.

Однако все предшествующие исследования степени патологического регресса карцином яичника после НАХТ выполнены без учета статуса генов BRCA1/BRCA2 [5]. Недавно было показано, что в BRCA1-ассоциированных опухолях наблюдается быстрая селекция клеток, резистентных к специфической неоадъювантной терапии [6].

Несмотря на то, что определение гистопатологического ответа опухоли на НАХТ широко используется в клинической практике для рака молочной железы, рака толстой кишки, для РЯ пока нет общепринятой системы [7]. Это связано с тем, что в повседневной клинической практике систематическое назначение НАХТ при РЯ стало использоваться не так давно, поэтому критериев оценки гистопатологического регресса, которые были бы рекомендованы для рутинного использования врачами-патоморфологами, в настоящее время не существует.

Целью данного исследования стало сравнение выраженности патоморфологического регресса метастазов в большой сальник BRCA1-ассоциированных и спорадических опухолей яичника в ответ на платиносодержащую НАХТ.

Материалы и методы

В работе использованы образцы из исследования [8]: архивный гистологический материал для повторного пересмотра был доступен для 35 случаев наследственного РЯ (34 с мутацией BRCA1 и 1 с мутацией BRCA2) и 122 случаев спорадического РЯ. На первом этапе двумя независимыми патоморфологами был уточнен гистологический тип всех полученных образцов. В 3 спорных случаях, когда патологи интерпретировали гистотип опухоли по-разному (серозный или эндометриоидный), диагноз был уточнен с помощью иммуногистохимического анализа (положительная ядерная экспрессия WT-1 – это маркер серозных карцином высокой степени злокачественности). Для последующего анализа были отобраны только серозные карциномы высокой степени злокачественности.

Далее, из настоящего исследования мы исключили больных с неоптимальным или субоптимальным объёмом циторедукции, поскольку наличие видимых, не удаляемых по объективным причинам остаточных опухолевых масс в брюшной полости может непосредственно оказывать влияние на длительность бесплатинового интервала (БПИ). Отметим, что критерии «оптимальности» циторедукции отличаются в редакции рекомендаций ESMO 2010 и ESMO 2013. Так, в соответствии с критериями ESMO 2010, объем циторедуктивной операции расценивался как оптимальный, если остаточный очаг/очаги не превышали 1 см. С 2013 года под оптимальной циторедукцией подразумевается полное макроскопическое отсутствие опухоли без признаков резидуальных изменений [9].

Еще одним критерием отбора стало наличие микропрепаратов большого сальника в патологоанатомическом архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В исследование включены образцы с резидуальной опухолью или небольшими неравномерно разбросанными опухолевыми очагами, представленными отдельными клетками, группами или скоплениями, на фоне регресс-ассоциированных фиброзно-воспалительных изменений. Образцы без опухолевых клеток и отсутствием косвенных признаков поражения сальника были исключены (а именно, все исследованные фрагменты клетчатки большого сальника в этих случаях были представлены типовыми гистологическими элементами жировой ткани: жировыми дольками с микроваскулярной сетью и тонкими рыхлыми фиброзными перегородками, без регресс-ассоциированных фиброзно-воспалительных изменений любой степени выраженности). Информация о длительности БПИ была доступна для 40 пациенток (16 больных с мутацией BRCA1 и 24 «спорадических» больных). Длительность БПИ определена в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии (период от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования). Для оценки гистопатологического регресса в сальнике мы использовали классификацию степеней патоморфоза, предложенную Böhm [2]. Она отличается высокой межнаблюдательной воспроизводимостью, ассоциацией с прогнозом заболевания. Ранее в

Таблица 1. Характеристика случаев BRCA1-ассоциированного и спорадического РЯ, включённых в исследование оценки регресса метастазов в большой сальник

Характеристика	BRCA1-ассоциированный РЯ (n=16)	Спорадический РЯ (n=24)
Возраст (годы)		
Медиана	51	57
Диапазон	32-59	45-79
Клиническая стадия (FIGO 2014)		
IIIA	0	1 (4%)
IIIC	9 (56%)	18 (75%)
IV	7 (44%)	5 (21%)
Химиотерапия (схемы)		
CP	8 (50 %)	18 (75%)
CAP	1 (6 %)	3 (12%)
МХТ (цисплатин)	4 (25 %)	0 (0%)
ТСЪР	2 (12%)	2 (8%)
Другие	1 (6%)	1 (4%)
Количество циклов НАХТ		
Медиана	3	3,5
диапазон	2-8	2-7

практике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для оценки регресса РЯ использовалась классификация Sassen [10]. Данная шкала предусматривает оценку 9 различных клеточных параметров, каждому из которых присваивается от 1 до 3 баллов. Однако, по нашему мнению, высокая межнаблюдательная вариативность – это ключевой недостаток классификации регресса по Sassen [10]. Следует отметить, что между предложенными классификациями есть ряд существенных отличий: в частности, основным критерием оценки по Böhm [2] является общий размер опухолевой массы, которая при выраженном регрессе не должна превышать 2 мм. В шкале Sassen [10] только 2 из оцениваемых критерия непосредственно учитывают количество жизнеспособных опухолевых клеток, в то время как другие 7 характеризуют компоненты воспаления; таким образом, формально выраженный регресс новообразования (3 критерия [3+]) может быть зарегистрирован даже при сохранении крупных опухолевых очагов.

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета SPSS 10.

Результаты и обсуждение

В исследовании гистопатологического регресса метастазов серозного РЯ в большой сальник было проанализировано 40 случаев: 16 BRCA1-ассоциированных карцином (13 с мутацией BRCA1 5382insC и по одному с мутациями BRCA1 4153delA, 185delAG, c. 1016dupA, соответственно) и 24 «спорадических» рака. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Возраст больных с BRCA1-ассоциированным РЯ был достоверно меньше, чем в «спорадической» группе (медиана: 51 vs. 57 лет; p = 0,003, критерий Манна—Уитни). Количество циклов химиотерапии определялось возможностью выполнения циторедуктивной операции; в среднем оно составило 3 и 3,5 цикла в группе наследственного и спорадического РЯ, соответственно. В группе BRCA1-ассоциированных РЯ отмечен более длительный БПИ интервал по сравнению со спорадическими случаями (11,5 vs. 4,1 мес., p=0,009, критерий Манна-Уитни).

При оценке гистопатологического регресса метастазов в большой сальник в группе BRCA1-ассоциированного РЯ частота выраженных регрессов [3 балла] составила 4/16 (25%), в группе спорадических опухолей – 1/24 (4%) (p = 0,14, точный критерий Фишера) (Рисунок 1,2 - *см. на специальной цветной вставке-журнала* - ***прим. ред***.). Продолжительность БПИ достоверно зависела от степени регресса метастазов в большой сальник (при минимальном регрессе медиана составила 3,62 мес., при умеренном – 8,17 мес., при выраженном – 21,28 мес.; p = 0,026, тест Краскела-Уоллиса). Напротив, степень выраженности регресса первичной опухоли не влияла на продолжительность БПИ (p = 0,73, тест Краскела-Уоллиса). В группе носителей мутаций BRCA1 наблюдалось различие в продолжительности БПИ между случаями с умеренным и выраженным регрессом и случаями с минимальным регрессом (медианы 18,6 мес. vs. 2,9 мес., соответственно; p = 0,04, критерий Манна-Уитни); то же самое сравнение в группе спорадических случаев было статистически незначимым (Таблица 2).

Заключение

BRCA1-ассоциированные РЯ характеризуются большей продолжительностью бесплатинового интервала после проведения неоадъювантной платиносодержащей химиотерапии и оптимальной циторедуктивной

Таблица 2. Длительность бесплатинового интервала в зависимости от степени патоморфологического ответа метастазов в большой сальник в соответствии с классификацией [Böhm, 2015], тест Манна-Уитни, значение p после поправки по Бенджамини-Хохбергу

	Минимальный регресс (1 балл)	Умеренный и выраженный регресс (2 +3 балла)	*p*
BRCA1-ассоциированный РЯ	2,9 (1,0-12,4) (n = 4)	18,6 (3,8-52,5) (n = 12)	0,04
Спорадический РЯ	4,5 (0,4-8,6) (n= 8)	4,0 (1,0-13,2) (n = 16)	0,4

операции. Степень выраженности морфологического ответа опухолевых масс большого сальника РЯ на неоадъювантную химиотерапию ассоциирована с длительностью бесплатинового интервала.

Работа поддержана грантом РНФ 14-25-00111.

Иванцов А.О. *кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,* ***Клещёв М.А.*** *кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,* ***Городнова Т.В.,*** *кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,* ***Котив Х.Б.*** *аспирант научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,* ***Имянитов Е.Н.*** *член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук,заведующий научной лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,* ***Соколенко А.П.*** *кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Автор, ответственный за ведение переписки: Иванцов Александр Олегович, 191119, Санкт-Петербург, ул. Боровая д.11-13, кв.12, телефон: 8-911-932-75-92, электронная почта: shurikiv@mail.ru*

Литература:

1. *Tropé C.G., Elstrand M.B., Sandstad B., et al. Neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery or primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage IV?, Eur. J. Cancer 48 (14) (2012) 2146–2154.*
2. *Böhm S., Faruqi A., Said I., et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. J Clin Oncol. 2015 Aug 1;33(22):2457-63.*
3. *Lee J.Y., Chung Y.S., Na K., et al. External validation of chemotherapy response score system for histopathological assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. J Gynecol Oncol. 2017 Nov;28(6):e73.*
4. *Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K. et al. «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (34). P. 5530–5536.*
5. *Petrillo M., Zannoni G.F., Tortorella L., et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. AM J Obstet Gynecol. 2014; 211: 632. e1-8.*
6. *Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., et al. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. Cancer Lett. 2017 Jul 1;397:127-132.*
7. *Said I., Böhm S., Beasley J., et al. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2017; 36(2):172-179.*
8. *Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. Cancer Lett. 2015; 369(2):363-7.*
9. *Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.*
10. *Sassen S., Schmalfeldt B., Avril N., et al. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. Hum Pathol. 2007;38:926-934.*

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 неоадъювантной химиотерапии

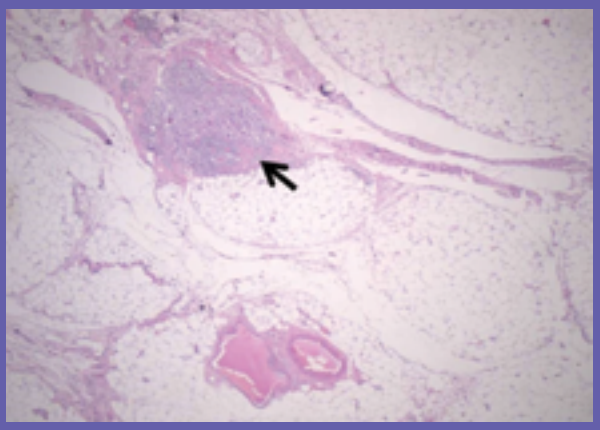

Рисунок 1. BRCA1-ассоциированная серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности после НАХТ, степень гистопатологического ответа 3, единичный фокус опухолевых клеток (отмечен стрелкой); окр. гематоксилином и эозином, х50.

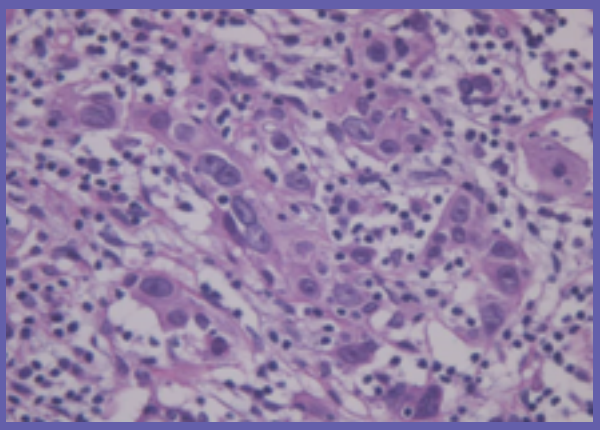

Рисунок 2. BRCA1-ассоциированная серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности после НАХТ, степень гистопатологического ответа 3, единичный фокус опухолевых клеток; окр. гематоксилином и эозином, х400.

Казачков Е.Л., Пастернак И.А., Пастернак А.Е.

Оценка диагностического потенциала экспрессии TTF-1, EGF, Mesotelial cell и онкомаркера P504S в папиллярном раке щитовидной железы у детей

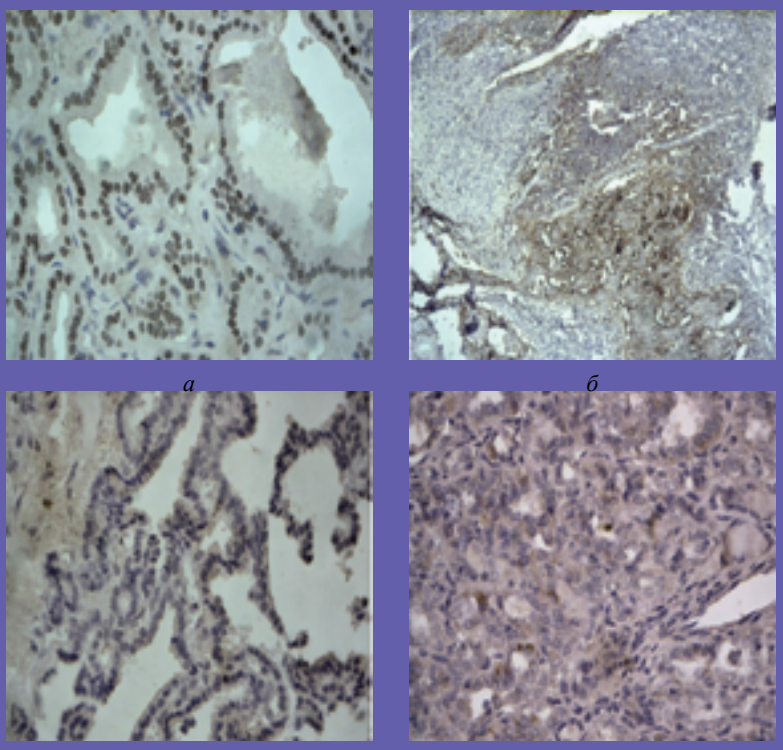

Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами TTF-1, Mesotelial cell, P504S при папиллярном раке. а – экспрессия TTF-1. ×400; б – экспрессия Mesotelial cell. ×400; в, г – экспрессия P504S ×400.