

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-28-34>

ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ И МЕТАХРОННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОСИТЕЛЕЙ *BRCA*-МУТАЦИЙ

Н.М. Кутаков, Э.К. Ибрагимов, Д.А. Чекини

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Никита Михайлович Кутаков nkutakov@gmail.com

Лечение пациентов с первично-множественными злокачественными образованиями, обусловленными наследственными генетическими мутациями, требует от клинициста правильной расстановки приоритетов для выбора наиболее эффективной терапевтической тактики. Важным аспектом в данном случае становится выявление того новообразования, которое определяет выживаемость пациента. Основной задачей является достижение максимального лечебного эффекта в отношении этой нозологической единицы, кроме того, обязательно использование методов терапии с целью контроля других синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей.

В статье представлен клинический случай пациентки с рецидивом рака яичников и *de novo* раком молочной железы тройного негативного подтипа, ассоциированных с *BRCA1*-мутацией. Описан комплексный мультидисциплинарный, персонализированный подход к лечению, который привел к максимально эффективному результату. Персонализированный подход к назначению режима противоопухолевой лекарственной терапии, тайминг оперативного вмешательства и последующая таргетная терапия позволили реализовать максимальный противоопухолевый эффект и обеспечить увеличение продолжительности жизни больной.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичников, химиотерапия, мутация *BRCA1/2*

Для цитирования: Кутаков Н.М., Ибрагимов Э.К., Чекини Д.А. Оптимальная тактика лечения рака яичников и метасинхронного рака молочной железы у носителей *BRCA*-мутаций. MD-Onco 2023;3(4):28–34. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-28-34>

OPTIMAL TACTICS OF OVARIAN AND METACHRONOUS BREAST CANCER TREATMENT IN *BRCA* MUTATIONS CARRIERS

N.M. Kutakov, E.K. Ibragimov, D.A. Chekini

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Nikita Mikhailovich Kutakov nkutakov@gmail.com

Treatment of patients with multiple primary malignant neoplasms caused by genetic mutations requires correct priorities from the clinician in selection of the most effective therapeutic tactics. An important aspect in this case is the identification of the neoplasm determining patient's survival. The main goal is to achieve maximal treatment effect for this tumor and use therapy methods for control of other synchronous and metachronous tumors.

The article presents a clinical case of a patient with *BRCA1* mutation-associated recurrent ovarian cancer and *de novo* breast cancer of negative subtype. Combination multidisciplinary and personalized approach to treatment which led to the maximally effective result is described. Personalized approach to prescription of antitumor drug therapy, timing of surgical intervention and subsequent targeted therapy allowed to realize maximal antitumor effect and increase the patient's lifespan.

Keywords: breast cancer, ovarian cancer, chemotherapy, *BRCA1/2* mutation

For citation: Kutakov N.M., Ibragimov E.K., Chekini D.A. Optimal tactics of ovarian and metachronous breast cancer treatment in *BRCA* mutations carriers. MD-Onco 2023;3(4):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-28-34>

ВВЕДЕНИЕ

Мутации в любом из генов *BRCA1* и *BRCA2* (мутации *BRCA1/2*) являются причиной большинства наследственных случаев рака молочной железы (РМЖ)

и рака яичников (РЯ) с идентифицированным патогенным вариантом. По разным оценкам, патогенные варианты генов *BRCA1/2* присутствуют примерно у 15 % пациенток с наследственным РМЖ и с такой

же частотой встречаются у больных РЯ [1]. Наследственные РМЖ и РЯ, обусловленные патогенными вариантами *BRCA1/2*, характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью, более ранним дебютом РМЖ по сравнению с общей популяцией и повышенной частотой возникновения других злокачественных опухолей, в том числе рака маточных труб, поджелудочной железы, предстательной железы, грудной железы у мужчин. Частота герминальных патогенных вариантов *BRCA 1/2* повышена в некоторых этнических группах, таких как ашкеназские евреи [2–3].

В качестве примера нумерического риска РМЖ и РЯ можно ориентироваться на данные проспективного когортного исследования, которое включало 9856 пациентов с патогенным вариантом *BRCA1/2* (приблизительно 60 и 40 % составили мутации *BRCA1* и *BRCA2* соответственно). В этом исследовании оценивался кумулятивный риск возникновения рака в возрасте до 80 лет и были получены следующие данные:

- у носителей мутации *BRCA1*: РМЖ – 72 %, РЯ – 44 %;
- у носителей мутации *BRCA2*: РМЖ – 69 %, РЯ – 17 % [4].

Принимая во внимание данные цифры, международными онкологическими сообществами разработаны критерии для определения показаний к тестированию на мутации *BRCA 1/2*. Например, всем пациенткам с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности показано исследование на выявление патогенных мутаций генов *BRCA1/2*. Отягощенный семейный анамнез у больных РЯ является еще одной важной «подсказкой» наличия высокого риска наследственного РЯ [5]. Больным РМЖ показано тестирование на мутации *BRCA1/2* при обнаружении рака в возрасте ≤ 45 лет или рака с тройным негативным фенотипом в любом возрасте; при синхронном/метахронном РМЖ/эпителиальном РЯ/экзокринном раке поджелудочной железы; отягощенном семейном анамнезе/неизвестном семейном анамнезе в возрасте 46–50 лет [6].

Тактика лечения для большинства *BRCA*-ассоциированных случаев РЯ четко определена в различных рекомендациях профессиональных онкологических сообществ во всем мире и предполагает выполнение первичной циторедуктивной операции (при технической возможности) с проведением адъювантной платиносодержащей химиотерапии и поддерживающей терапии PARP-ингибиторами (в большинстве случаев олапарибом). Лечение нематастатического *BRCA*-ассоциированного РМЖ, как правило, включает хирургическое вмешательство с проведением пред- или послеоперационной химиотерапии, а также адъювантную лучевую терапию, адъювантную гормонотерапию при люминальном подтипе рака и адъювантную таргетную терапию олапарибом при тройном

негативном РМЖ высокого риска. Возможно обсуждение целесообразности профилактической контралатеральной мастэктомии с целью снижения риска возникновения рака контралатеральной молочной железы [7–8]. Профилактическая двусторонняя тубовариэктомия снижает у носителей мутации *BRCA1/2* риск РЯ и риск смерти [9–11], в связи с чем становится рутинной процедурой.

Выбор тактики лечения рецидива РЯ осуществляется исходя из традиционно установленного определения платиночувствительного и платинорезистентного рецидива. Пациенты с бесплатиновым интервалом 6 мес или более считаются имеющими «платиночувствительное» заболевание, в то время как пациенты с бесплатиновым интервалом менее 6 мес считаются имеющими «платинорезистентную» болезнь. В случае платиночувствительного рецидива целесообразно повторное проведение платиносодержащей химиотерапии. Разумеется, это касается и больных РЯ, которые являются носителями *BRCA1/2*-мутаций. При наличии частичного или полного объективного ответа необходимо далее назначить таким больным поддерживающую терапию PARP-ингибитором (олапариб/нирапариб/рукапариб) для достижения наилучшего результата лечения [12–14]. При возникновении синхронных или метакронных РЯ и РМЖ общая выживаемость пациентов определяется смертностью от РЯ [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка И., 57 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино 2» в июне 2023 г. Из анамнеза: 02.03.2016 по поводу РЯ IIC стадии (pT2cN0M0) по месту проживания выполнены экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, неоптимальная циторедукция. Гистологически: низкодифференцированная серозная цистаденокарцинома. Далее проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6. Несмотря на данные гистологического заключения и крайне отягощенный семейный анамнез (РМЖ и РЯ у матери пациентки, РЯ у родной сестры), генетическое тестирование на мутации *BRCA1/2* не проводилось, пациентка наблюдалась у онколога.

При очередном обследовании в 2023 г. выявлен рецидив заболевания в виде метастатического поражения брюшины. В ходе дообследования обнаружено образование левой молочной железы. По данным маммографии от 23.03.2023 в левой молочной железе на границе внутренних квадрантов определяется образование интенсивной плотности с нечеткими, неровными контурами, размерами 20 × 22 мм (BI-RAIDS 4B). Аксиллярные и интрамаммарные лимфатические узлы не визуализируются. Выполнена биопсия образования. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: субтотально некротизированная инва-

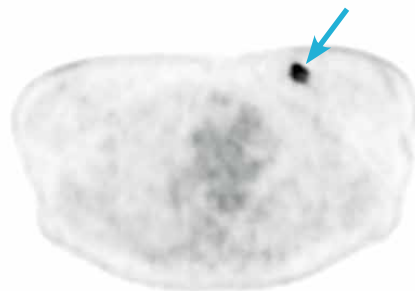
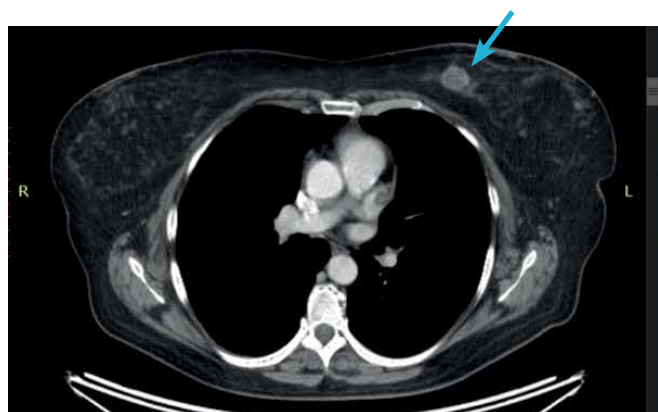


Рис. 1. Опухолевый узел во внутреннем квадранте левой молочной железы

Fig. 1. Tumor node in the internal quadrant of the left breast

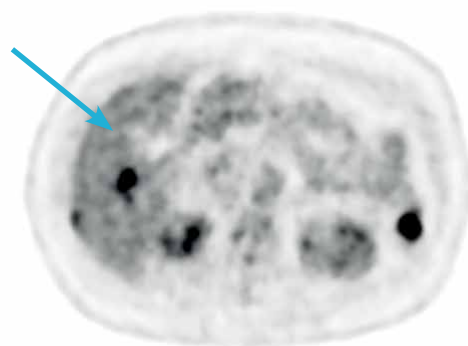
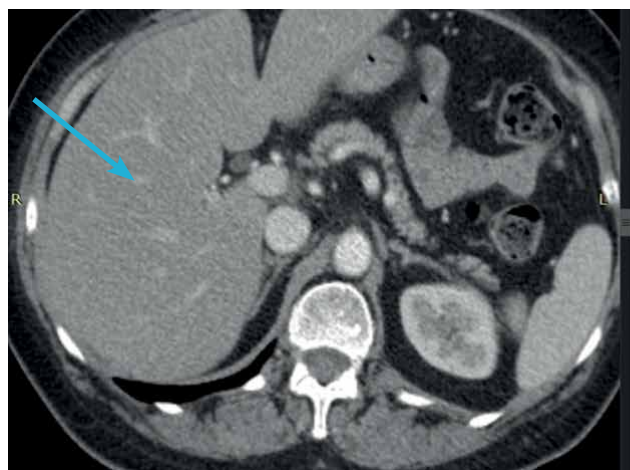


Рис. 2. Метастаз в S5-сегменте правой доли печени

Fig. 2. Metastasis in the S5 segment of the right liver lobe

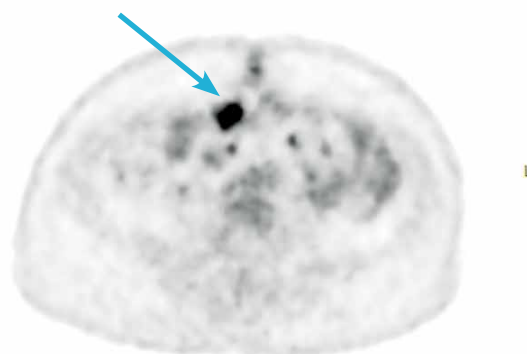
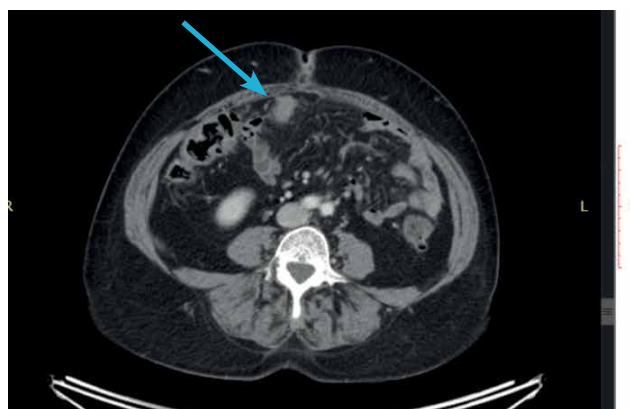


Рис. 3. Опухолевый депозит в параумбиликальной области

Fig. 3. Tumor deposit on the paraumbilical area

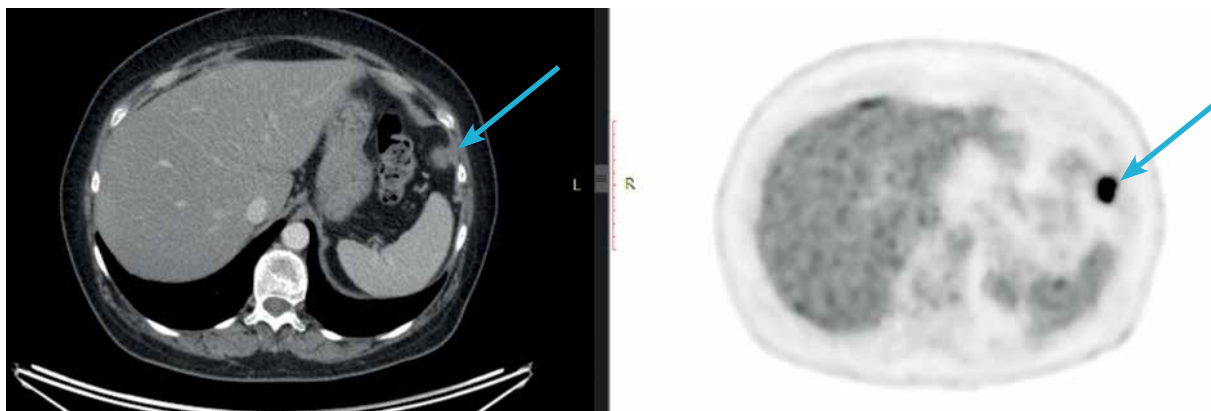


Рис. 4. Опухолевый депозит кпереди от переднего края селезенки
Fig. 4. Tumor deposit in front of the anterior border of the spleen

зивная неспецифицированная/протоковая карцинома молочной железы, G_3 . Рецепторный статус: ER – отрицательный, PR – отрицательный, HER2/neu – отрицательный (0 баллов). Индекс пролиферации Ki-67 – 80 %.

02.05.2023 выполнены диагностическая лапароскопия, биопсия. Гистологически верифицирован метастаз серозной карциномы высокой степени злокачественности. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с внутривенным контрастированием (^{18}F -фтордезоксиглюкозой) от 08.06.2023 (baseline) во внутреннем квадранте левой молочной железы определяется метаболически активное образование округлой формы, размерами 22×20 мм, SUV_{max} 8,42 (рис. 1); печень в размерах не увеличена, в S5 правой доли визуализируется метаболически активное образование округлой формы, размером 18×17 мм, SUV_{max} 9,72, вероятно, вторичного характера (рис. 2); по брюшине в брюшной полости и полости малого таза, по капсуле печени и селезенки определяются множественные метаболически активные опухолевые депозиты, контрольные: в параумбиликальной области справа 26×16 мм, SUV_{max} 28,59 (рис. 3), кпереди от переднего края селезенки – 19 мм, SUV_{max} 22,81 (рис. 4).

Проведен врачебный мультидисциплинарный консилум, и с учетом прогноза РЯ и РМЖ решено начать лекарственную терапию 1-й линии по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно (в/в) капельно в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в капельно в 1-й день + бевацизумаб $7,5 \text{ мг/кг}$ в 1-й день; цикл – 1 раз в 21 день, с контрольными обследованиями каждые 3 цикла лечения. С 13.06.2023 по 25.07.2023 проведено 3 курса химиотерапии 1-й линии в режиме: паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день + бевацизумаб $7,5 \text{ мг/кг}$ в 1-й день; цикл – каждые 3 нед. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно.

Динамика уровня онкомаркера CA-125:

- 10.06.2023 (до начала терапии) – 204 Ед/мл ;
- 23.06.2023 (после 1-го курса) – 73 Ед/мл ;
- 20.07.2023 (после 2-го курса) – 25 Ед/мл ;
- 10.08.2023 (после 3-го курса) – 17 Ед/мл .

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием от 02.08.2023 в сравнении с данными ПЭТ/КТ от 08.06.2023: во внутреннем квадранте левой молочной железы – уплотнение размерами 12×13 мм (ранее – 22×22 мм); в 5-м сегменте печени субкапсулярно определяется участок пониженной плотности на томограммах в венозную фазу, размерами 7×8 мм (ранее – 17×15 мм), со слабым перифокальным контрастированием; по брюшине определяются узловые уплотнения: в поддиафрагмальном пространстве слева – размерами 10×9 мм (ранее – 19×20 мм); в левой подвздошной области по ходу брюшной стенки – размерами до 12 мм (ранее – 21×25 мм); в клетчатке по ходу передней брюшной стенки, на уровне пупка – до 12×10 мм (ранее – 15×17 мм). По ходу правой стенки таза визуализируются мелкоузелковые уплотнения – до 5 мм. По критериям RECIST 1.1 зафиксирован частичный ответ на противопухолевую терапию.

Принимая во внимание диагноз пациентки и отягощенный семейный анамнез, рекомендовано тестирование на мутации BRCA1/2 методом секвенирования следующего поколения. Результат от 26.06.2023: в экзоне 19 гена BRCA1 выявлен герминальный патогенный вариант.

Учитывая частичный эффект и удовлетворительную переносимость, с 15.08.2023 по 26.09.2023 проведены 4–6-й курсы терапии 1-й линии по вышеуказанной схеме. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно.

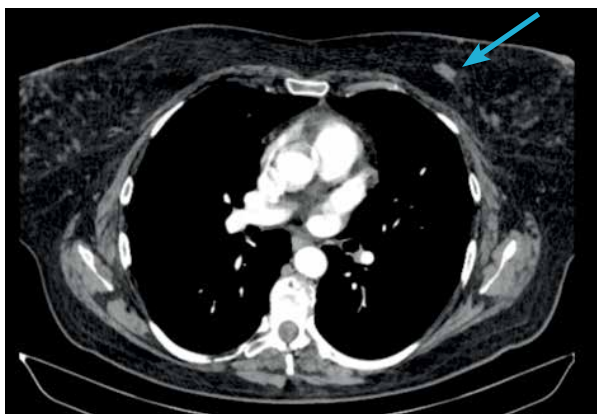


Рис. 5. Опухолевый узел во внутреннем квадранте левой молочной железы с уменьшением в динамике

Fig. 5. Tumor deposit in the internal quadrant of the left breast with decreased size in dynamics

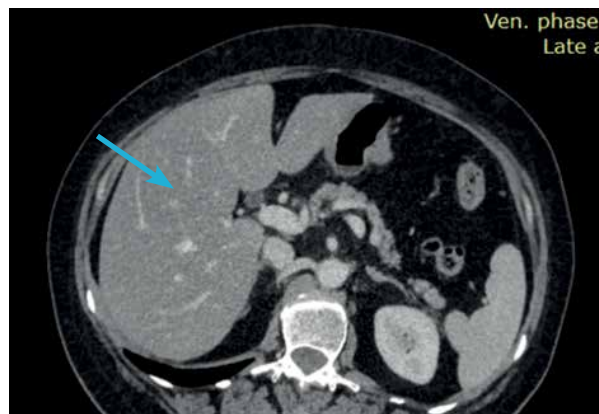


Рис. 6. Метастаз в S5-сегменте печени с уменьшением размеров в динамике

Fig. 6. Metastasis in the S5 segment of the liver with decreased size in dynamics

Динамика показателей онкомаркера СА-125:

- 01.09.2023 (после 4-го курса) – 12,4 Ед/мл;
- 14.09.2023 (после 5-го курса) – 11,5 Ед/мл;
- 30.09.2023 (после 6-го курса) – 11,3 Ед/мл.

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием от 08.10.2023 в сравнении с baseline ПЭТ/КТ: образование в левой молочной железе с уменьшением размеров до $12 \times 6,5$ мм (ранее – 22×20 мм) (рис. 5); очаг в S5-сегменте печени уменьшился до 7×8 мм (ранее – 18×17 мм) (рис. 6); опухолевый депозит кпереди от переднего края селезенки уменьшился с 19 мм до 4 мм (рис. 7); опухолевый депозит в параумбиликальной области справа уменьшился с 26×16 мм до 2 мм (рис. 8).

Таким образом, отмечены дальнейшая положительная динамика и сохранение признаков частичного объективного эффекта.

07.11.2023 после обсуждения целесообразности профилактической контралатеральной мастэктомии выполнена радикальная мастэктомия слева с подмышечной лимфаденэктомией 1-го порядка. Гистологически: картина соответствует полному морфологическому регрессу РМЖ вследствие химиотерапии, без метастазов в 13 обнаруженных и исследованных регионарных лимфатических узлах (RCB 0), урТ0 урN0. Пациентка перенесла оперативное вмешательство удовлетворительно. В настоящий момент ей рекомендовано проведение поддерживающей терапии олапарибом – 300 мг 2 раза в сутки внутрь



Рис. 7. Опухолевый депозит кпереди от переднего края селезенки с уменьшением размеров в динамике

Fig. 7. Tumor deposit in front of the anterior border of the spleen with decreased size in dynamics

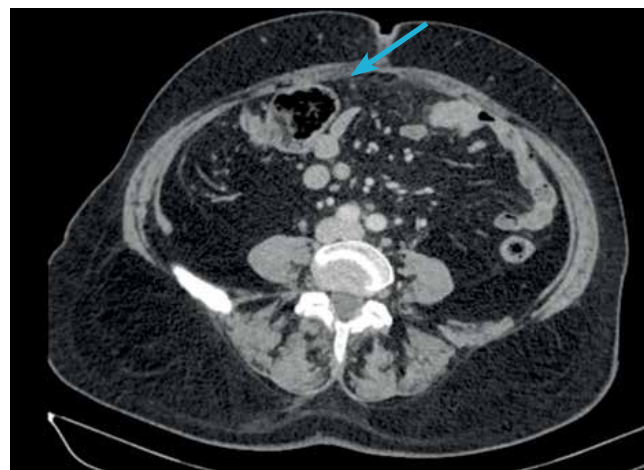


Рис. 8. Опухолевый депозит в параумбиликальной области справа с уменьшением размеров в динамике

Fig. 8. Tumor deposit on the paraumbilical area on the right with decreased size in dynamics

до прогрессирования или непереносимой токсичности, учитывая платиночувствительный рецидив РЯ и объективный эффект на фоне терапии 1-й линии, что позволит добиться наилучшего результата в лечении рецидива РЯ.

В связи с выявлением герминальной патогенной мутации гена *BRCA1* и наличием у пациентки 2 дочерей рекомендована консультация медицинского генетика для определения показаний к дообследованию родственников больной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентке с первично-множественным метакронным раком (РЯ и РМЖ), ассоциированным с герминальной мутацией *BRCA1*, проведено максимально эффективное лечение неоперабельного

платиночувствительного рецидива РЯ и *de novo* тройного негативного РМЖ. В качестве выбранной схемы лекарственной терапии режим паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (1 раз в 21 день) позволил добиться объективного эффекта в лечении рецидива РЯ и полного патоморфологического регресса РМЖ. Важно отметить, что у больных с синхронным РЯ и РМЖ выживаемость определяется смертностью от РЯ, в связи с чем необходимо включать в тактику лечения таких пациенток максимально эффективные методики терапии РЯ. Выявление герминальной мутации *BRCA1* позволяет определить показания к генетическому тестированию родственников пациентки и, соответственно, обнаружить злокачественные опухоли у последних на более ранних стадиях, что приведет к наилучшим результатам лечения в виде увеличения выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Couch F.J., Nathanson K.L., Offit K. Two decades after *BRCA*: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014;343(6178):1466–70. DOI: 10.1126/science.1251827
2. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033
3. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
4. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112
5. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):198–211. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211
Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu. et al. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Zlokachestvenniye opukholy. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2):198–211. (In Russ.)*. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211
6. Тюляндина С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):155–97. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197
Tyulyandina S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvenniye opukholy. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2):155–97. (In Russ.)*. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197
7. Bedrosian I., Hu C.Y., Chang G.J. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(6):401–9. DOI: 10.1093/jnci/djq018
8. Lostumbo L., Carbine N.E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748. DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3
9. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967–75. DOI: 10.1001/jama.2010.1237
10. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616–22. DOI: 10.1056/NEJMoa012158
11. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020119
12. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
13. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
14. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
15. Tasca G., Dieci M.V., Baretta Z. et al. Synchronous and metachronous breast and ovarian cancer: experience from two large cancer center. *Front Oncol* 2020;10:608783. DOI: 10.3389/fonc.2020.608783

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Вклад авторов

Н.М. Кутаков, Э.К. Ибрагимов, Д.А. Чекини: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, сбор материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors contribution

N.M. Kutakov, E.K. Ibragimov, D.A. Chekini: study design development, analysis of literature data on the topic of the article, materials presentation, article writing, final article approval.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 10.11.2023. **Принята к публикации:** 27.11.2023.

Article submitted: 10.11.2023. **Accepted for publication:** 27.11.2023.