

На правах рукописи

ТИХОМИРОВА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА

**BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В РОССИИ: ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гуторов Сергей Львович

Официальные оппоненты:

Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства России».

Морхов Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» апреля 2026 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

Рак яичников (РЯ) является гетерогенным заболеванием и занимает одно из ведущих мест по показателю смертности среди всех гинекологических злокачественных новообразований. За последнюю четверть века, даже с учетом внедрения современных терапевтических протоколов, показатель пятилетней общей выживаемости (ОВ) при впервые выявленном раке яичников демонстрирует незначительный рост, достигнув лишь 49%. Основными факторами, обуславливающими столь высокую смертность от данной патологии, являются ее бессимптомное развитие на ранних стадиях и, как следствие, позднее выявление.

Важной биологической характеристикой РЯ является также высокая распространенность герминальных и соматических мутаций в генах-супрессорах опухолевого роста *BRCA1/2*, которые, согласно данным исследований, выявляются в 10-27% случаев. Частота соматических мутаций оценивается в 5-7%. При этом необходимо отметить, что сведения о распространённости данного типа мутаций в генах *BRCA1/2* в мировых научных источниках ограничены, а по Российской Федерации (РФ) подобная информация и вовсе отсутствует.

Пожизненный риск развития РЯ у носительниц герминальных мутаций демонстрирует значительную вариабельность: для гена *BRCA1* он оценивается в 40-60%, тогда как для *BRCA2* - в 11-30%, с тенденцией к увеличению по мере старения. Исследования также показывают, что у пациенток с мутацией в гене *BRCA1* заболевание манифестирует в более молодом возрасте (в среднем 51,3 года) по сравнению с общей популяцией (53,8 года). В клинической картине BRCA-ассоциированный РЯ, как правило, лишен уникальных симптомов и в большинстве случаев гистологически представлен низкодифференцированной аденокарциномой.

Особенностью течения BRCA-ассоциированного РЯ является его высокая восприимчивость к действию платиносодержащих агентов и ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Благодаря использованию этих таргетных лекарственных средств, у данной категории больных регистрируется более благоприятный прогноз, что находит отражение в увеличении медианы ОВ.

Определение мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ является обязательным и в разных странах осуществляется с использованием различных методик. В РФ в большинстве случаев используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на первом этапе, с последующим расширением методов диагностики при негативном результате. В Европе и Соединённых Штатах Америки (США) проводится сразу полногеномное секвенирование (NGS - Next-Generation Sequencing). Оптимального алгоритма тестирования с учётом стоимости и клинических преимуществ в настоящее время не разработано.

Внедрение PARP-ингибиторов в 2018 году ознаменовало собой прорыв в терапии BRCA-ассоциированного РЯ. Применение этих средств в рамках поддерживающего лечения, особенно после первой линии, приводит к статистически значимому улучшению ключевых показателей: выживаемости без прогрессирования (ВБП), ОВ и периода до начала последующей терапии. Важнейшим клиническим эффектом является существенное повышение частоты достижения полной ремиссии. Выявление мутации *BRCA1/2* является прогностически значимым фактором.

В настоящее время отсутствуют данные о частоте распространенности наследственного РЯ в широкой выборке пациенток, а также по частоте встречаемости соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции. В доступной литературе по результатам небольших одноцентровых исследований частота встречаемости герминальных мутаций варьирует от 10 до 28%, данные о частоте соматических мутаций отсутствуют. Необходимо отметить, что в большинстве случаев для диагностики использовался метод ПЦР, который позволяет выявить около 50% наследственных мутаций. В связи с отсутствием применения метода полногеномного секвенирования NGS в рутинной клинической практике в настоящее время нет данных о частоте встречаемости редких, включая клинически значимые, мутаций в российской популяции пациентов. Это приводит к снижению частоты выявления, а как следствие и вероятности применения современных методов и тактик лечения. В РФ не прослежены отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от статуса генов *BRCA1/2*, этнической принадлежности, клинической и морфологической характеристики болезни. Отсутствие этой значимой для практической и фундаментальной медицины информации и определяет необходимость данного клинического исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком яичников за счет применения разработанного алгоритма выявления герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, лежащего в основе выбора оптимальной тактики лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции методами ПЦР, NGS.
2. Провести анализ спектра мутаций в генах *BRCA1/2*.
3. Определить клинико-морфологические особенности больных РЯ с патогенными мутациями *BRCA1/2*.
4. Оценить прогностическую значимость статуса генов *BRCA1/2* в отношении непосредственных и отдаленных исходов у пациентов, прошедших хирургическое и лекарственное лечение.

5. Разработать оптимальный и экономически обоснованный алгоритм тестирования мутации *BRCA1/2* у больных РЯ в российской популяции с применением методик – ПЦР, NGS.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование включает в себя три основные части. В первой части изложены результаты распространённости герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, описаны клинико-морфологические особенности BRCA-ассоциированного РЯ, а также изучены подходы к лечению РЯ в реальной клинической практике в период с 2014 по 2018 год. Первичной конечной точкой первой части исследования явилось определение частоты герминальных и соматических мутаций в российской популяции пациенток. Исследование вторичных конечных точек было сфокусировано на двух основных направлениях: на оценке распределения частых и редких мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции, на выявлении взаимосвязи между мутационным статусом этих генов и клинико-морфологическими характеристиками РЯ.

В рамках второй части работы был проведен анализ отдаленных результатов терапии РЯ с учетом мутационного статуса *BRCA1/2*. Исследование было сфокусировано на оценке влияния различных подходов к хирургическому и лекарственному лечению на показатели ВБП и ОВ. В качестве первичной конечной точки была определена выживаемость без прогрессирования, а вторичной — общая выживаемость, с последующим анализом в зависимости от наличия или отсутствия мутаций.

В третьей части исследования при помощи биномиальной математической модели распределения, а также используя полученные данные из первых двух частей исследования, разработан экономически выгодный алгоритм молекулярно-генетического тестирования мутаций в генах *BRCA1/2*, который и был первичной конечной точкой.

Сбор и обработка материала выполнялись в разработанной электронной базе с деперсонализированными данными пациентов с применением многопольных электронных таблиц Excel (Microsoft Office 16). Статистическая обработка данных была выполнена в программных средах IBM SPSS Statistics v.20.0 (IBM Corp., 2011) и MedCalc v.20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

Научная новизна

Впервые в нашем исследовании представлены актуальные данные по распространённости герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции на большой выборке пациенток. Также, определена частота соматических мутаций в неотобранной популяции больных. Ранее данных по распространённости соматических мутаций представлено не было. В проведённом нами исследовании оценена значимость методов ПЦР и NGS тестирования, влияющих на тактику лечения. Интересной частью нашей работы

представляются новые данные о мутациях «основателя», где одна из 8 «горячих» точек при ПЦР тестировании не вошла в подгруппу частых мутаций. В свою очередь, редкая мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G, которая была выявлена в 2,8% случаев, в перспективе может заменить мутацию с.5946del в диагностической модели.

Ключевым моментом проведённого исследования является выработанный экономически выгодный алгоритм молекулярно-генетического тестирования BRCA-ассоциированного РЯ, в основу которого положены данные из нашей работы. В настоящее время рекомендуемого алгоритма тестирования в РФ нет.

Одной из особенностей проведённого наблюдательского исследования является отражение реальной клинической практики ведения больных РЯ в России. Нами были проанализированы и представлены результаты лечения больных с локализованным и метастатическим РЯ в зависимости от статуса генов *BRCA1/2* в российской популяции больных, описаны как хирургический, так и лекарственный подходы к лечению заболевания. Также, представлены данные реальной клинической практики о лечении BRCA-ассоциированных пациенток без применения PARP-ингибиторов и попыток проведения поддерживающих фаз незарегистрированными режимами.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведённого исследования был разработан экономически выгодный алгоритм молекулярно-генетического тестирования BRCA-ассоциированного РЯ. Полученные данные помогут выявить наибольшее количество мутаций при наименьших финансовых затратах. Разработанная схема тестирования поможет структурировать диагностическое звено. Кроме того, актуальные данные о спектре частых мутаций в российской популяции больных могут лечь в основу пересмотра диагностической панели ПЦР.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; группе научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; отрасли науки: Медицинские; направлению исследований п.2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии,

морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.), п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Положения, выносимые на защиту

С помощью стандартных и расширенных методов диагностики, из которых чаще использовались методы ПЦР и NGS, в 28,4% случаев определены патогенные мутации в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток РЯ. Соматические мутации определены в 4,8%. Частые мутации, которые могут быть определены методом ПЦР крови, выявлены в 50% случаев. Частая мутация в гене *BRCA2* с.5946del, которая является одной из восьми мутаций, входящих в диагностическую модель ПЦР, выявлена только в 0,71%. Редкая мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G выявлена в 2,8% и может заменить частую мутацию с.5946del в диагностической панели ПЦР.

При наличии мутаций в генах *BRCA1/2* наибольшую эффективность имела стандартная схема химиотерапии первой линии с включением производных платины и таксанов.

Проведение первичной и оптимальной циторедуктивной операции ассоциировано с достоверным увеличением ВВП и ОВ.

Оптимальным алгоритмом тестирования мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции является тестирование крови методом ПЦР на первом этапе. При отрицательном результате рекомендовано тестирование опухолевой ткани методом NGS.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты диссертационной работы апробированы и используются в клинической практике отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разработан и внедрен алгоритм молекулярно-генетического тестирования пациенток с раком яичников в ежедневную практику (акт о внедрении от 16.06.2025).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 27 июня 2025 года на совместной научной конференции отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, отделения онкогинекологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам проведенного исследования опубликованы 2 научные работы в рецензируемых журналах, входящих в утвержденный перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов кандидатских диссертаций.

Объём и структура диссертации

Объем диссертации составляет 115 страниц машинописного текста. Работа построена по традиционной структуре и содержит введение, четыре основные главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень условных сокращений и список использованной литературы. Библиография включает 118 источников (13 отечественных и 105 зарубежных). Изложение текста сопровождается 25 рисунками и 13 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В наблюдательное неинтервенционное исследование с 2014 по 2018 год включено 500 пациенток старше 18 лет с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, маточных труб или брюшины, получавших лечение в 29 лечебных центрах в РФ. Для проведения анализа мутаций в генах *BRCA1/2* планировался сбор образцов крови и опухолевой ткани у 500 пациенток (100%). Однако, сбор образцов крови был проведен у 470 пациенток (94%), образцов опухолевой ткани у 412 (82,4%). Молекулярно-генетическое исследование проводилось с помощью стандартных и расширенных методов диагностики. В различных лечебных учреждениях стандартный диагностический алгоритм включал следующие методы: аллель-специфическую ПЦР, высокоразрешающий анализ кривых плавления ДНК, секвенирование по Сэнгеру и пиросеквенирование. Для расширенной диагностики применялись такие методы, как секвенирование следующего поколения (NGS), мультиплексная лигаза-зависимая амплификация зонда (MLPA), высокоразрешающее плавление ампликонов.

У каждой пациентки был собран личный и семейный анамнез, оценены клинико-морфологические особенности заболевания (стадия, локализация опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, уровень маркера СА-125), оценены линии лекарственного лечения, выполнена оценка объема и сроков хирургического лечения. Все данные были внесены в индивидуальные регистрационные карты. Оценены непосредственные и отдаленные результаты различных методов лечения и их комбинаций.

С целью определения экономически выгодного алгоритма молекулярно-генетического тестирования BRCA-ассоциированного РЯ в России было проведено исследование с помощью использования биномиальной математической модели, адаптированной под большие данные.

Составление математической модели включало в себя несколько этапов:

1. **Определение цели исследования:** сравнение стоимости различных сценариев выявления мутаций в генах *BRCA1/2*. На основе клинической практики диагностики было составлено четыре наиболее вероятных сценария молекулярно-генетического тестирования, включающих три метода диагностики: полимеразно-цепная реакция образцов крови, секвенирование нового поколения (NGS) образцов крови и опухолевой ткани. Наглядность сценариев представлена на рисунке 1.

Сценариями выявления мутаций в генах *BRCA1/2* являлись:

- проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последовательным последующим тестированием образцов крови и опухолевой ткани методом NGS при отрицательных результатах на первом этапе;
- тестирования образцов крови методом NGS с последовательным последующим тестированием образцов опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе;
- тестирования образцов опухолевой ткани методом NGS всем пациенткам;
- ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим проведением NGS опухолевой ткани при отрицательном результате первого этапа.

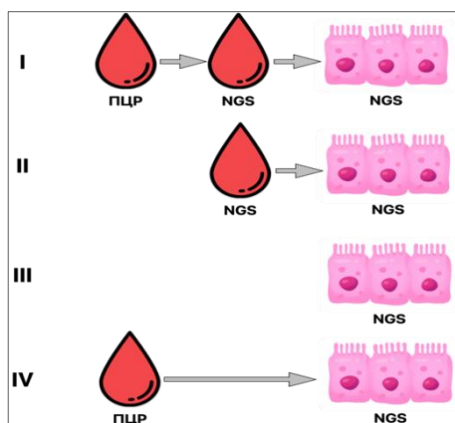


Рисунок 1 – Сценарии молекулярно-генетического тестирования РЯ

2. **Сбор данных:** на этом этапе была получена информация о распространенности мутаций в генах *BRCA1/2*, показателях заболеваемости РЯ, а также о трех диагностических методах (ПЦР, NGS крови и NGS ткани), включая следующие аспекты:

- прогнозируемое число пациенток с наличием герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в РФ – 28,4%. Данные получены из результатов нашей диссертационной работы;

- вероятность обнаружения герминальных мутаций с помощью метода ПЦР образцов крови – 50% частых (входящих в 8 «горячих» точек) герминальных мутаций можно определить методом ПЦР крови. Данные взяты также из нашего исследования;
- вероятность обнаружения герминальных и соматических мутаций с помощью метода NGS образцов опухолевой ткани – 90%. Данные получены исходя из погрешности в 10%, которая может возникнуть в связи с низким качеством опухолевого материала, а также вероятностью ошибки метода;
- абсолютный показатель заболеваемости РЯ III и IV стадиями в России – 8296 человек. Данные взяты из ежегодного статистического анализа злокачественных новообразований за 2019 год (все стадии – 14 206 человек, из них III и IV стадии диагностированы в 58,4% случаев). Выбранный год показателя заболеваемости РЯ объясняется более корректными внесениями данных до начала пандемии COVID-19;
- установленная на 2023 год стандартизированная стоимость проведения тестирования по тарифному соглашению обязательного медицинского страхования (ОМС) в России для метода ПЦР составила 3000 рублей, для метода NGS как ткани, так и крови – 26 000 рублей.

3. **Классификация исходов:** успех определён как выявленная мутация, неуспех – мутация не выявлена.

4. **Выбор размера выборки:** в анализ включено 10 000 пациентов для каждого метода.

5. **Определение вероятности успеха:** с помощью биномиальной модели рассчитывается вероятность успешного выявления мутации для каждого метода.

6. **Построение экономических моделей:** на основе собранных данных и вероятностей составлена экономическая модель.

Таким образом, биномиальная модель распределения позволила использовать собранные данные для оценки эффективности диагностических методов, а также оптимизации затрат.

Результаты исследования

Мутации в генах *BRCA1/2* при раке яичников в российской популяции пациенток

Определение мутаций в генах *BRCA1/2* было проведено 496 пациенткам (99,2%). Частота мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток составила 28,4% (N=141/496) (Рисунок 2). При этом частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,6% (N=117/496), а соматических 4,8% (N=24/496). Наиболее частыми методами определения распространённых мутаций были анализ кривых плавления с высоким разрешением (HRM-анализ, High Resolution Melting), аллель-специфическая ПЦР и секвенирование по Сэнгеру. Среди методов расширенного тестирования преобладал метод секвенирования нового

поколения (NGS). Мутации в гене *BRCA1* выявлены в 78,0% (N=110/141) случаев, в гене *BRCA2* в 22,0% (N=31/141) случаев.

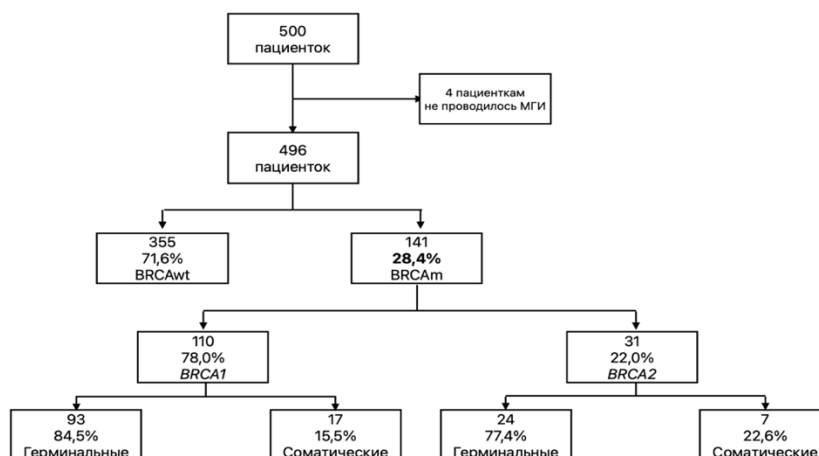


Рисунок 2 – Частота мутаций в генах *BRCA1/2* в исследованной популяции

Наиболее частыми мутациями в гене *BRCA1* являлись с.5266dup (N=40/110), с.4035del (N=7/110), с.1961del (N=6/110), с.181T>G (N=6/110), с.68_69del (N=4/110), с.3756_3760del (N=3/110). В гене *BRCA2* самой частой мутацией оказалась с.5286T>G (N=4/31). Стоит отметить, что мутация с.5946del (ген *BRCA2*), входящая в панель 8 «горячих точек», была определена только у одной пациентки. Исходя из полученных данных, частые мутации в исследуемой популяции были определены в 50% (Рисунок 3).

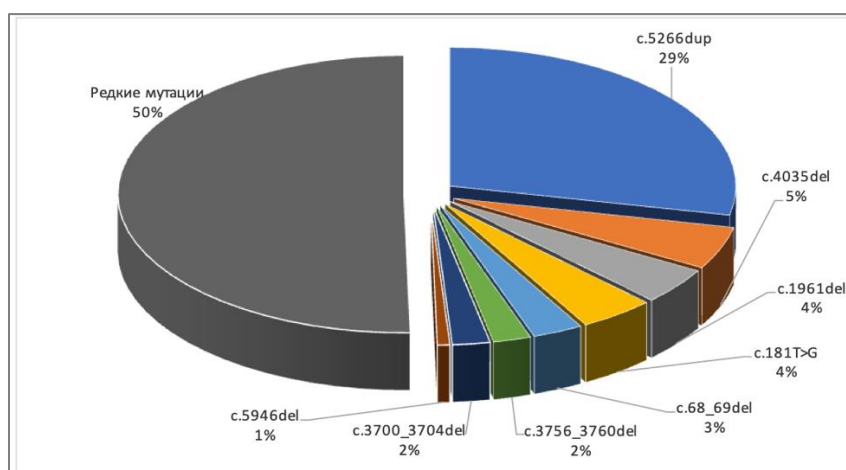


Рисунок 3 – Спектр мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции

Медиана возраста пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* (N=141) составила 53 года (23-76), при этом в популяции пациенток без наличия мутации (N=355) данный показатель составил 55 лет (22-83). При анализе этнической принадлежности пациенток в РФ *BRCA*-

ассоциированный РЯ наиболее часто встречался у русских (83,6%, N=118/141), украинских (4,2%, N=6/141) и татарских (3,5%, N=5/141) женщин. Частота выявления BRCA-ассоциированного РЯ в зависимости от этнической принадлежности представлена на рисунке 4.

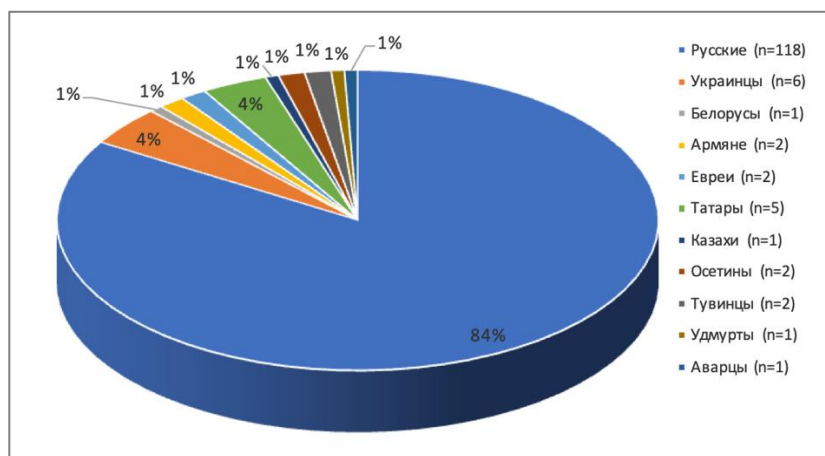


Рисунок 4 – Этнический состав BRCA-ассоциированного рака яичников в исследованной популяции

Больше половины случаев BRCA-ассоциированного РЯ было выявлено на поздних стадиях: стадия IIIС – 53,3% (N=78/141), IV – 10,6% (N=15/141). В 93,6% случаев (N=132/141) опухоль локализовалась в яичниках, в 6,4% (N=9/141) в маточных трубах. Гистологический тип опухоли был представлен серозной аденокарциномой в 94,3% (N=133/141), эндометриоидной аденокарциномой в 4,3% (N=6/141), смешанной формой в 0,7% (N=1/141), а также недифференцированным типом в 0,7% (N=1/141). Высокая степень злокачественности в опухолевой ткани была в 76,6% случаев (N=108/141). Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1/2* представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Характеристика	BRCA1/2wt (N=355)	BRCA1/2mut (N=141)	p
Семейный анамнез:			
• отягощен	67 (18,9%)	62 (44%)	0,0001
• не отягощен	274 (77,2%)	70 (49,6%)	0,0001
• нет данных	14 (3,9%)	9 (6,4%)	0,2439
Локализация первичной опухоли:			
• яичники	344 (97%)	132 (93,6%)	0,1380
• маточная труба	11 (3%)	9 (6,4%)	

Стадия FIGO			
• I (A, B, C)	71 (20%)	12 (8,5%)	0,0020
• II (A, B, C)	56 (15,8%)	20 (14,2%)	0,7824
• III (A, B, C)	187 (52,7%)	94 (66,7%)	0,0049
• IV	41 (11,5%)	15 (10,6%)	0,8755
Гистологический тип аденокарциномы:			
• серозная	301 (84,8%)	133 (94,3%)	0,0038
• эндометриоидная	43 (12%)	6 (4,3%)	0,0082
• смешанная форма	2 (0,6%)	1 (0,7%)	0,8501
• недифференцированный тип	7 (2%)	1 (0,7%)	0,3140
• карциносаркома	1 (0,3%)	0	0,5281
• нет данных	1 (0,3%)	0	0,5281
Степень злокачественности			
• высокая	242 (68,2%)	108 (76,6%)	0,0632
• низкая	44 (12,4%)	11 (7,8%)	0,1417
• нет данных	69 (19,4%)	22 (15,6%)	0,3197

Отягощённый онкологический семейный анамнез при расспросе был установлен у 44% больных (N=62/141) с мутациями в генах *BRCA1/2*. В свою очередь, в популяции с диким типом (n=355) данный показатель был достоверно ниже – 18,9% (N=67/355) (p=0,0001).

РЯ был диагностирован у родственников 12 пациенток (19,4%, N=12/62) с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*, из них в большей части (N=9/12) у родственников 1-й степени родства. Рак молочной железы (РМЖ) был в анамнезе у родственников 62,9% пациенток (N=39/62). Из них 1-я степень родства была у 21 пациентки, 2-я у 13, 3-я у 3. Стоит отметить, что РМЖ был диагностирован у 10 пациенток (26%, N=10/39) и являлся частью их личного онкологического анамнеза. У 1 больной был подтверждённый РМЖ по мужской линии (3%, N=1/39). Доля РМЖ и РЯ в структуре отягощённого семейного анамнеза у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ представлена на рисунке 5.

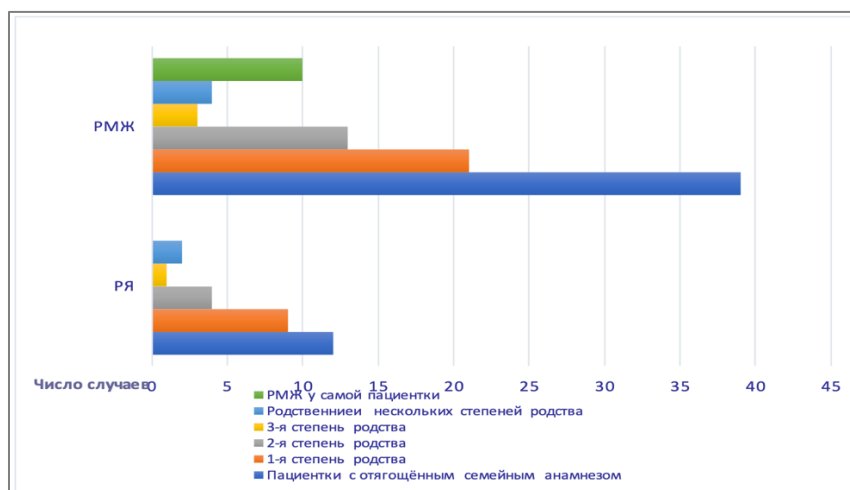


Рисунок 5 – PMЖ и РЯ в структуре отягощённого онкологического семейного анамнеза у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ

В критерий отягощённого семейного анамнеза также входили такие онкологические заболевания как рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и меланома, на долю которых выпало 2 случая (3,2%, N=2/62). Также, у 9 (14,5%, N=9/62) пациенток в роду были диагностированы более одного из BRCA-ассоциированных опухолевых заболеваний (Рисунок 6). Интересным является тот факт, что лишь у 1 пациентки с отягощённым семейным анамнезом близкий родственник имел генетически подтверждённую мутацию в гене *BRCA1/2*.

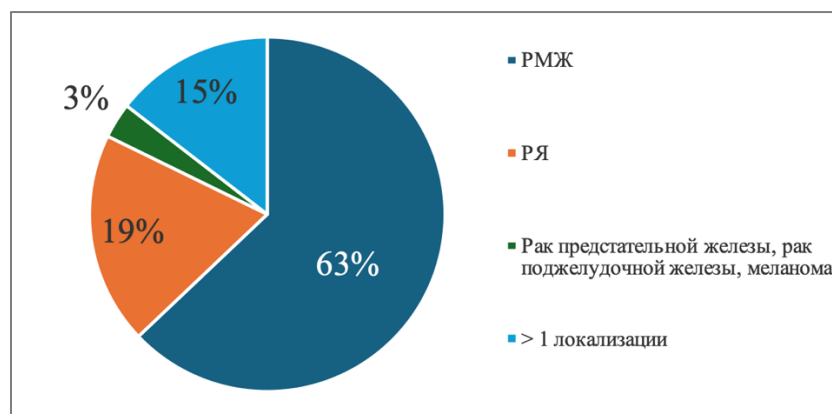


Рисунок 6 – Локализация опухолевых заболеваний в структуре отягощённого онкологического семейного анамнеза у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ

Хирургическое лечение было выполнено 78,2% пациенток (N=388/496) в общей популяции и 77,3% при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* (N=109/141) (Таблица 2). В большинстве случаев BRCA-ассоциированного рака операция выполнялась на первом этапе лечения – у 94,5% была первичная циторедукция (N=103/109). Почти в половине случаев проведена полная циторедукция – 48,6% (N=53/109). В 11% случаев (N=12/109) была выполнена оптимальная циторедуктивная операция. Необходимо отметить высокий процент неоптимальных циторедуктивных операций, который составил 40,4% (N=44/109).

Таблица 2 – Сравнительная оценка варианта хирургического лечения в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Показатель	Все пациентки, N (%)	BRCA1/2wt N (%)	BRCA1/2mut N (%)	p
	N=496	N=355	N=141	
Хирургическое лечение				
• да	388 (78,2%)	279 (78,6%)	109 (77,3%)	0,8095
• нет	108 (21,8%)	76 (21,4%)	32 (22,7%)	
	N=388	N=279	N=109	
Циторедукция				
• первичная	361 (93%)	258 (92,5%)	103 (94,5%)	0,6574
• интервальная	27 (7%)	21 (7,5%)	6 (5,5%)	
Циторедукция				
• полная	214 (55,2%)	161 (57,7%)	53 (48,6%)	0,1130
• оптимальная	47 (12,1%)	35 (12,5%)	12 (11%)	0,7325
• неоптимальная	126 (32,5%)	82 (29,4%)	44 (40,4%)	0,0410
• неизвестно	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0	1,0000

Предоперационная химиотерапия в популяции BRCA-ассоциированного РЯ была проведена в 23,4% случаев (N=33/141) (Таблица 3). Полный ответ был отмечен у 9% (N=3/33), частичный у 72,7% (N=24/33), стабилизация у 18,3% (N=6/33). Хирургическое лечение проведено в 18,2% (N=6/33), в 81,8% (N=27/33) оперативное лечение не проводилось. Полная циторедуктивная операция выполнена в 50% случаев (N=3/6), оптимальная циторедуктивная операция в 33,3% случаев (N=2/6) и неоптимальная циторедуктивная операция в 16,7% случаев (N=1/6).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика предоперационной химиотерапии и хирургического лечения в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Показатель	Все пациентки, N (%)	wtBRCA1/2 N (%)	mBRCA1/2 N (%)	p
	N=496	N=355	N=141	
Предоперационная химиотерапия	100 (20,2%)	67 (18,9%)	33 (23,4%)	0,2134
	N=100	N=67	N=33	
Эффект				
• полный	7 (7%)	4 (6%)	3 (9%)	0,6814
• частичный	61 (61%)	37 (55,2%)	24 (72,7%)	0,1269
• стабилизация	29 (29%)	23 (34,3%)	6 (18,3%)	0,1069
• прогрессирование	1 (1%)	1 (1,5%)	0	1,0000
• не оценен	2 (2%)	2 (3%)	0	1,0000

Интервальная циторедукция				
• да	27 (27%)	21 (31,3%)	6 (18,2%)	0,2314
• нет	73 (73%)	46 (68,7%)	27 (81,8%)	

Объём хирургического лечения в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Объём интервальных циторедуктивных операций в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии и статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Циторедукция	Все пациентки, N (%)	BRCA1/2wt N (%)	BRCA1/2mut N (%)	p
	Полный радиологический ответ			
	N=7	N=4	N=3	
• полная	1 (14,3%)	0	1 (33,3%)	1,0000
• оптимальная	1 (14,3%)	1 (25%)	0	1,0000
• операция не проводилась	5 (71,4%)	3 (75%)	2 (66,6%)	1,0000
	Частичный радиологический ответ			
	N=61	N=37	N=24	
• полная	6 (9,8%)	5 (13,5%)	1 (4,2%)	0,3885
• оптимальная	5 (8,2%)	3 (8,1%)	2 (8,3%)	1,0000
• неоптимальная	2 (3,3%)	1 (2,7%)	1 (4,2%)	1,0000
• операция не проводилась	48 (78,7%)	28 (75,7%)	20 (83,3%)	0,5390
	Стабилизация			
	N=29	N=23	N=6	
• полная	5 (17,2%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	1,0000
• неоптимальная	4 (13,8%)	4 (17,4%)	0	0,5526
• операция не проводилась	20 (69%)	15 (65,2%)	5 (83,3%)	0,6328
	Прогрессирование			
	N=1	N=1	N=0	
• полная	1 (100%)	1 (100%)	0	1,0000
	Ответ не оценен			
	N=2	N=2	N=0	
• полная	1 (50%)	1 (50%)	0	1,0000
• неоптимальная	1 (50%)	1 (50%)	0	

При анализе BRCA-ассоциированного РЯ лекарственное лечение получили 98,6% пациенток (N=139/141), многокомпонентную химиотерапию – 96,4% (N=134/139). Режимы с

включением платиносодержащих агентов проведены в 99,3% случаев (N=138/139), бесплатиновая химиотерапия – в 0,7% (N=1/139). Сравнительная характеристика в зависимости от мутационного статуса представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Режимы химиотерапии 1-й линии и адъювантной химиотерапии в зависимости от мутационного статуса

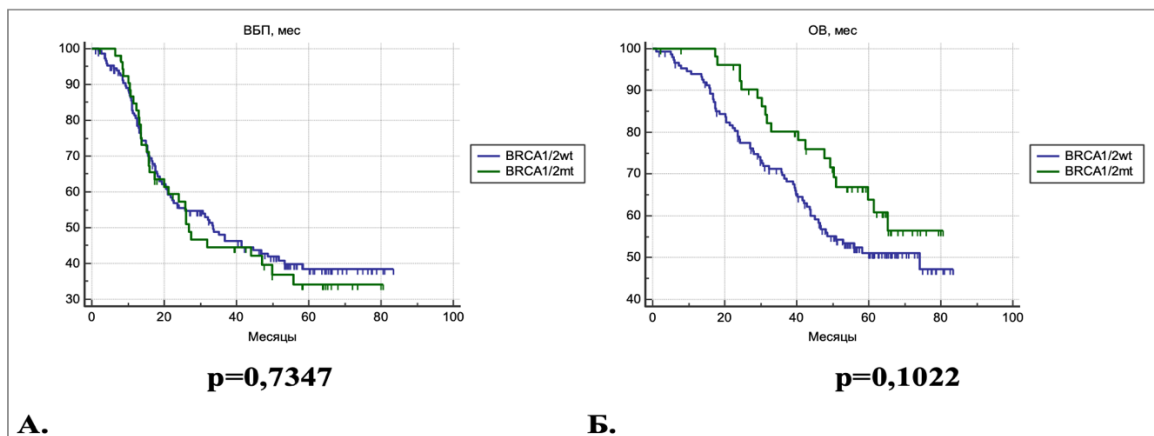
Химиотерапия 1-й линии/адъювантная химиотерапия	Все пациентки, N (%)	BRCA1/2wt N (%)	BRCA1/2mut N (%)	p
	N=496	N=355	N=141	
• да	479 (96,6%)	340 (95,8%)	139 (98,6%)	0,1714
• нет	17 (3,4%)	15 (4,2%)	2 (1,4%)	
	N=479	N=340	N=139	
• многокомпонентная	446 (93,1%)	312 (91,8%)	134 (96,4%)	0,0754
• монокимиотерапия	33 (6,9%)	28 (8,2%)	5 (3,6%)	
• платиносодержащая химиотерапия	473 (98,7%)	335 (98,5%)	138 (99,3%)	0,6773
• бесплатиновая химиотерапия	6 (1,3%)	5 (1,5%)	1 (0,7%)	
• платина + таксаны	326 (68,1%)	223 (65,6%)	103 (74,1%)	0,0839
• платина + таксаны + бевацизумаб	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000
• платина + антрациклины	64 (13,4%)	48 (14,1%)	16 (11,5%)	0,5541
• платина + циклофосфамид/CAР ¹	51 (10,6%)	38 (11,2%)	3 (9,4%)	0,6268
• платина + этопозид	1 (0,2%)	0	1 (0,7%)	0,2902
• платина	30 (6,3%)	25 (7,3%)	5 (3,6%)	0,1480
• таксаны + антрациклины	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000
• таксаны	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0	1,0000
• антрациклины + циклофосфамид	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,7%)	0,4966
• топотекан	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000

Примечание: CAР – циклофосфамид + антрациклины + платина.

Отдаленные результаты лечения больных раком яичников в зависимости от статуса генов BRCA1/2

Исходя из доступности информации, результаты выживаемости пациенток были оценены у 41% (N=205/496) из 5 лечебных центров. Разницы в ВВП в зависимости от статуса BRCA1/2 нами не установлено (Рисунок 7). Медиана ВВП составила 33,6 месяцев в группе BRCA1/2wt против 26,9 месяцев в группе BRCAmut (p=0,7347, ОР 0,93 (0,62-1,4), 95% ДИ), медиана ОБ в группе BRCA1/2wt составила 74,2 месяца, в группе BRCAmut медиана ОБ не

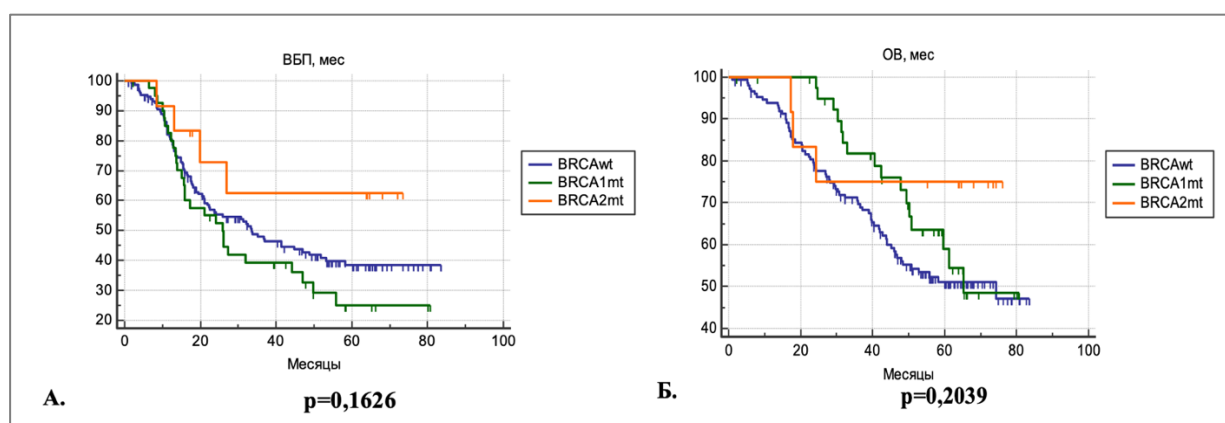
была достигнута, однако разница оказалась не достоверной ($p=0,1002$, ОР 1,5 (0,92-2,5), 95% ДИ).



А – ВБП в зависимости от мутационного статуса;
Б – ОБ в зависимости от мутационного статуса.

Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в зависимости от мутационного статуса

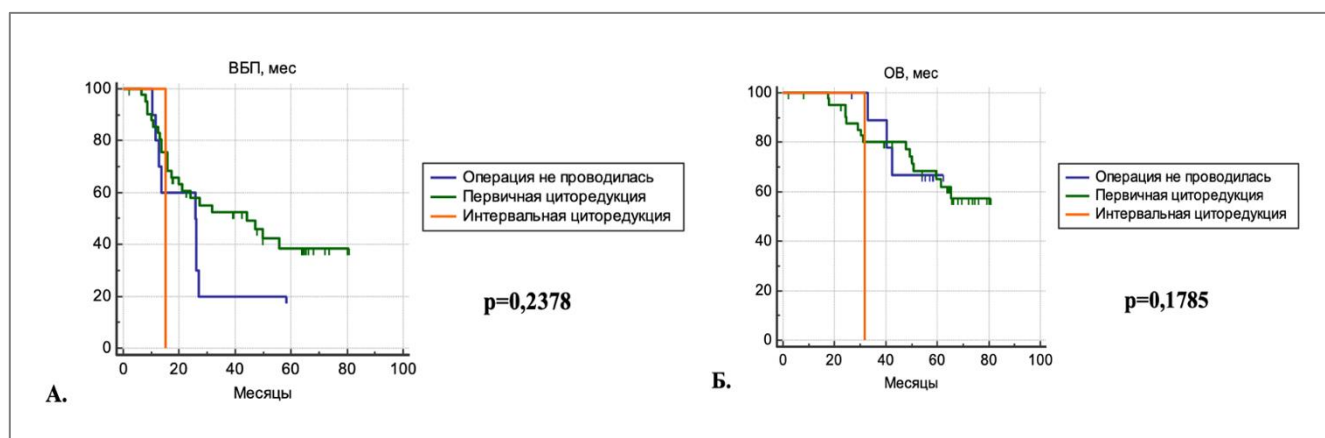
При анализе мутационного статуса (*BRCAwt*, *BRCA1mut*, *BRCA2mut*) статистически значимых различий как в показателях ВБП ($p=0,1626$), так и в ОБ ($p=0,2039$) отмечено не было (Рисунок 8). Для подгруппы *BRCA1mut* медиана ВБП составила 25,8 месяцев, для *BRCA2mut* не была достигнута. Медианы ОБ составили 65,2 месяца для пациенток с мутациями в гене *BRCA1* и не была достигнута для *BRCA2mut* подгруппы.



А – ВБП в зависимости от варианта мутации *BRCA*;
Б – ОБ в зависимости от варианта мутации *BRCA*.

Рисунок 8 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в зависимости от варианта мутации *BRCA*

Вариант инициирующего лечения РЯ определяют прогноз выживаемости. В нашем исследовании срок проведения хирургического лечения статистически значимо влиял на показатели ВБП и ОВ в общей популяции. При анализе подгруппы пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ преимущество имели пациентки с выполненной первичной циторедуктивной операцией (Рисунок 9), однако различия были статистически не значимыми. Медиана ВБП при отсутствии хирургического лечения составила 25,8 месяцев, при первичной циторедукции 44,1 месяц, при интервальной циторедукции 15,1 месяц ($p=0,2378$). Медиана ОВ достигнута только при проведении интервальной циторедукции – 31,7 месяцев ($p=0,1785$).

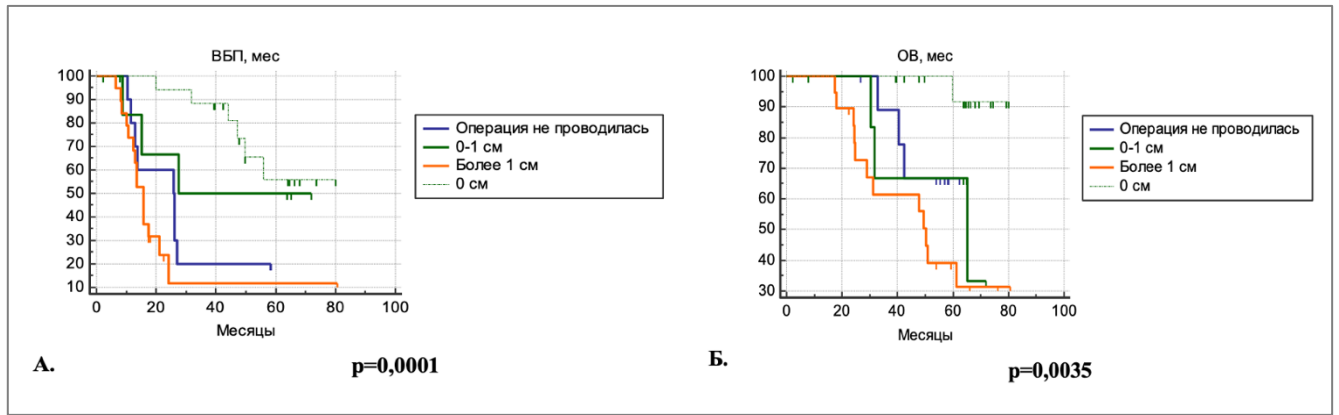


А – ВБП в зависимости от этапа выполнения циторедукции;

Б – ОВ в зависимости от этапа выполнения циторедукции.

Рисунок 9 – Сравнительный анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ в зависимости от этапа выполнения циторедуктивной операции

Важность выполнения максимальной циторедукции была также продемонстрирована в нашем исследовании в рамках реальной клинической практики. Так, наилучшие показатели в группе BRCA-ассоциированного РЯ наблюдались при выполнении полной циторедуктивной операции (Рисунок 10). Медианы ВБП и ОВ не достигнуты при медиане наблюдения 42 месяца ($p=0,0001$ и $p=0,0035$ соответственно). Анализ показал, что медианы ВБП и ОВ при оптимальной циторедукции составили 27,4 и 65,2 месяца. В отсутствие хирургического лечения медиана ВБП составила 25,8 месяца, медиана ОВ не была достигнута. Выполнение неоптимальной циторедуктивной операцией было ассоциировано с наихудшими результатами - медиана ВБП 15,7 месяцев, ОВ 50,2 месяцев.

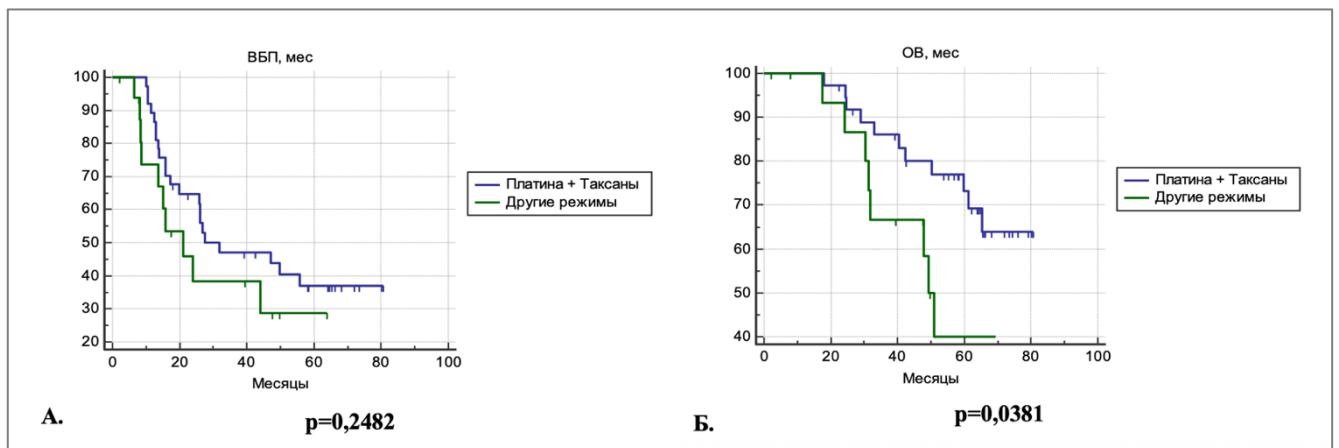


А – ВБП в зависимости от наличия остаточной опухоли;

Б – ОБ в зависимости от наличия остаточной опухоли.

Рисунок 10 – Влияние наличия остаточной опухоли после циторедукции на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников

При анализе лекарственного лечения BRCA-ассоциированного РЯ отмечено увеличение ОБ при использовании стандартной химиотерапии (производные платины + таксаны) по сравнению с другими режимами (Рисунок 11). Медиана ОБ не достигнута, а при использовании других режимов составила 49,3 месяца ($p=0,0381$). Медианы ВБП составили 31,8 месяцев и 21,1 месяц соответственно ($p=0,2482$).

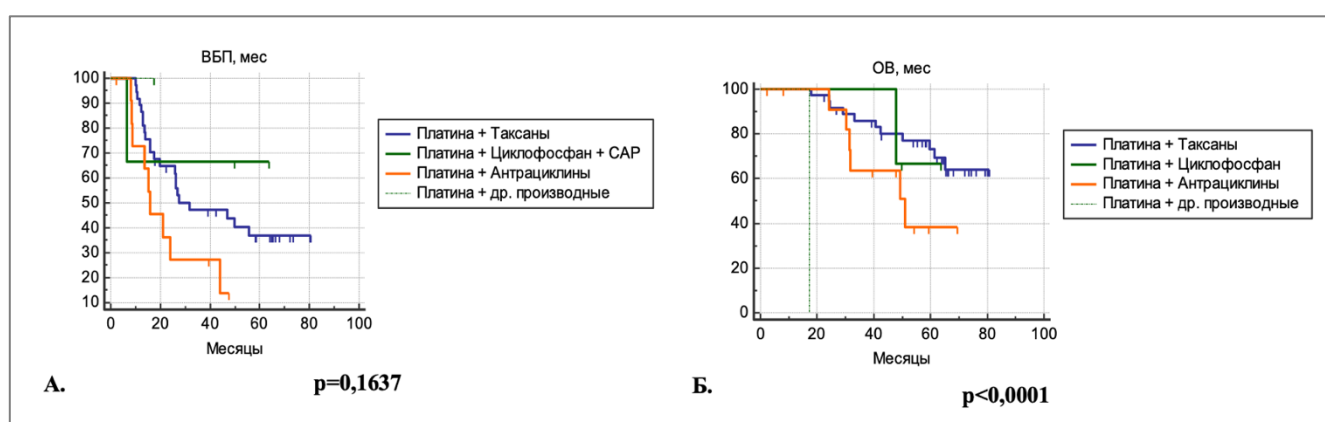


А – ВБП в зависимости от режима химиотерапии первой линии;

Б – ОБ в зависимости от режима химиотерапии первой линии.

Рисунок 11 – Сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от режима проведения химиотерапии первой линии у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ

Наиболее эффективными режимами в BRCA-ассоциированной подгруппе оказались: производные платины + таксаны и производные платины + циклофосфамид/CAP, медианы ОБ которых не были достигнуты ($p < 0,0001$) (Рисунок 12). При использовании производных платины в комбинации с антрациклинами медиана ОБ составила 50,8 месяцев. Наихудшие результаты наблюдались в группе применения производных платины с другими препаратами – медиана ОБ 17,3 месяца. При анализе ВБП результаты оказались статистически не значимыми ($p = 0,1637$), медианы для производных платины + циклофосфамид/CAP и для группы производных платины в комбинации с другими препаратами не достигнуты. В группе использования производных платины и таксанов медиана ВБП составила 31,8 месяцев, а в группе производных платины и антрациклинов 15,7 месяцев.



А – ВБП в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии;

Б – ОБ в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии.

Рисунок 12 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии при BRCA-ассоциированном РЯ

Алгоритм молекулярно-генетического тестирования рака яичников

С помощью использования биномиальной математической модели распределения нами было проведено исследование, целью которого являлось определение экономически выгодного алгоритма молекулярно-генетического тестирования BRCA-ассоциированного РЯ в России.

Для установления рационального алгоритма диагностики BRCA-ассоциированного РЯ нами было составлено четыре сценария наиболее часто применяемыми в клинической практике РФ. В сценарии были включены три метода диагностики: ПЦР образцов крови, NGS образцов крови и опухолевой ткани. Методы выявления мутаций в генах *BRCA1/2* представлены в разделе «Материалы и методы».

По результатам нашего исследования применение четвёртого сценария тестирования (проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим тестированием опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе тестирования) представляется наиболее экономически выгодным и позволяет выявить до 95% мутаций в российской популяции пациенток (Таблица 6).

Стоимость выявления одной мутации на 10000 пациенток при использовании данной модели составляет 95387 рублей, при этом количество случаев выявления составляет 2205 пациенток. При замене мутации *BRCA2* с.5946del на мутацию *BRCA2* с.5286T>G в диагностической модели ПЦР стоимость одной выявленной мутации составляет 95159 рублей, что является равнозначным значением.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика стоимости, количества и вероятности выявления мутаций в генах *BRCA1/2* при помощи различных сценариев диагностики

Параметр	ПЦР → NGS _к → NGS _т	NGS _к → NGS _т	NGS _т	ПЦР → NGS _т
Стоимость 1 мутации	158 828 руб.	162 431 руб.	103 258 руб.	95 387 руб.
Количество выявленных мутаций	2321 пациентка	2321 пациентка	2089 пациенток	2205 пациенток
Вероятность выявления мутации	100%	100%	90%	95%

Примечание: NGS_к – проведение тестирование образцов крови методом NGS; NGS_т – проведение тестирование образцов опухолевой ткани методом NGS.

Рекомендуемый алгоритм молекулярно-генетического тестирования представлен на рисунке 13.

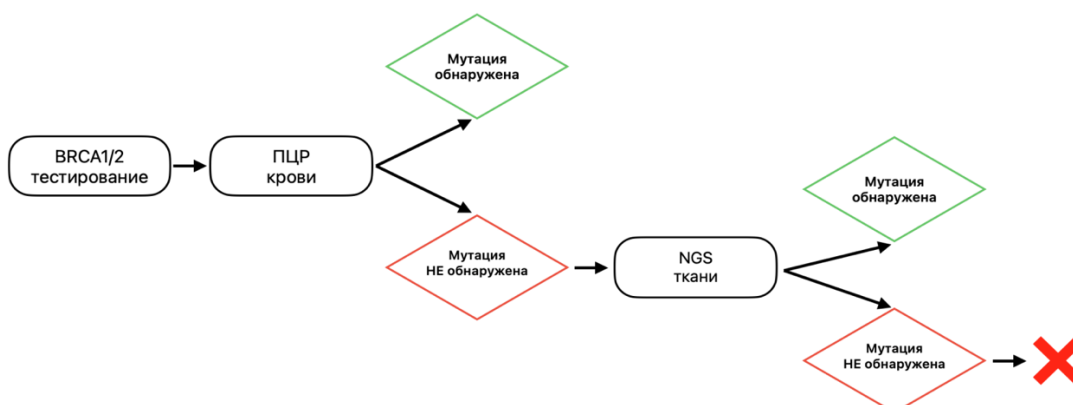


Рисунок 13 – Алгоритм тестирования пациенток на наличие мутаций в генах *BRCA1/2*

ВЫВОДЫ

1. По результатам стандартных и расширенных методов диагностики частота встречаемости патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* в исследуемой популяции российских пациенток с РЯ составила 28,4% (141/496), частота герминальных мутаций составила 23,6% (117/496), соматических мутаций – 4,8% (24/496).

2. Частые мутации выявлены в 50% случаев. Мутации в гене *BRCA1* выявлены в 78% (110/141). Самая частая мутация – с.5266dup в гене *BRCA1*, обнаружена в 28,4% (40/141). Частая мутация в гене *BRCA2* с.5946del выявлена только в 0,71% (1/141). Редкая мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G выявлена в 2,8% (4/141).

3. При BRCA-ассоциированном РЯ заболевание диагностируется в более молодом возрасте – медиана дебюта 53 года, при отсутствии мутации – 55 лет. Заболевание чаще диагностируется на поздних стадиях – у 66,7% (94/141) на III стадии, у пациенток в отсутствие мутаций в 52,7% (187/355) ($p=0,0049$). Серозная аденокарцинома чаще встречалась при наличии мутаций – в 94,3% (133/141) против 84,8% (301/355) ($p=0,0038$). Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* (62/141), по сравнению с 18,9% с диким типом мутаций (67/355, $p=0,0001$).

4. Различий в показателях ОБ и ВБП в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2* не установлено. Медиана ВБП составила 33,6 месяцев в группе *BRCA1/2wt* против 26,9 месяцев в группе *BRCAmut* (ОР 0,93, 95% ДИ, 0,62-1,4, $p=0,7347$), медиана ОБ в группе *BRCA1/2wt* составила 74,2 месяца, в группе *BRCAmut* – не достигнута (ОР 1,5, 95% ДИ, 0,92-2,5, $p=0,1002$).

5. При наличии мутаций в генах *BRCA1/2* наилучшие отдаленные результаты лечения были в подгруппе достижения полной циторедуктивной операции – медианы ВБП и ОБ не были достигнуты ($p=0,001$ и $p=0,0035$).

6. Наибольшую эффективность при BRCA-ассоциированном РЯ при сравнении с другими платиносодержащими режимами продемонстрировала стандартная схема химиотерапии первой линии с включением производных платины и таксанов; 5-летняя ОБ составила 75% и 40% – в группе таксанов с производными платины и другими платиносодержащими режимами соответственно ($p=0,03$).

7. Оптимальным алгоритмом тестирования мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции является проведение ПЦР крови, при отрицательном результате – тестирование опухолевой ткани методом NGS.

8. Замена мутации *BRCA2* с.5946del на мутацию *BRCA2* с.5286T>G или добавление 9 «горячей точки» в диагностическую модель ПЦР не приводит к уменьшению затрат на выявление мутаций в генах *BRCA1/2*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой частотой герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ в российской популяции пациенток рекомендовано проведение расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани.

2. Наиболее экономически выгодным молекулярно-генетическим тестированием первично диагностированного РЯ является проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим тестированием опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе тестирования. Данный алгоритм может быть рекомендован для применения в отечественной практике.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

РЯ, в особенности его наследственные формы, остается сложной и гетерогенной патологией, требующей совершенствования подходов к персонализированной медицине. Полученные в диссертации результаты и разработанный алгоритм создают прочную основу для дальнейших исследований. Перспективы разработки темы могут включать:

– проведение полногеномного или полноэкзомного секвенирования у большей выборки пациенток для создания полной карты не только в генах *BRCA1/2*, но и других генов, ассоциированных с наследственным РЯ.

– многоцентровую валидацию разработанного алгоритма для подтверждения его универсальности и экономического эффекта в разных регионах РФ;

– интеграцию комплексного тестирования на дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) в предложенный диагностический алгоритм.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. BRCA-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток. Анализ неинтервенционного исследования OVATAR / Т.Е. Тихомирова, А.С. Тюляндина, А.А. Румянцев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 46-59.

2. Практика лечения BRCA-ассоциированного рака яичников: неинтервенционное исследование OVATAR / Т.Е. Тихомирова, С.Л. Гуторов, А.А. Румянцев [и др.] // Онкогинекология. – 2025. – Т.53. – № 1. – С. 34-42.