

риска развития рака яичников.

Как известно, чаще всего гиперплазия эпителия, покрывающего яичник, возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов. В научных работах Lane D. (2015) и Kolomeyevskaya N. (2015) доказано, что хроническое воспаление – это индуктор канцерогенеза. Растворимые и клеточные медиаторы воспаления ответственны за инициирование и прогрессирование ряда опухолей. В условиях длительного тканевого повреждения при хроническом воспалительном процессе, стимулируются процессы репарации тканей за счет активного деления стволовых клеток, в связи с чем, значительно повышается вероятность появления мутаций, которые переводят их в новый статус – статус опухолевых стволовых клеток. R.V. Ness и C. Cottreau (1999) установили увеличение риска развития рака яичников среди женщин, у которых наблюдался воспалительный процесс органов малого таза (OR=1.5, 95% ДИ=1.1-2.1). Риск развития рака яичников возрастал с увеличением числа эпизодов заболевания. У каждой 5 из опрошенных нами пациенток (22%) в анамнезе имели место воспалительные заболевания органов малого таза.

#### **Выводы.**

Профилактика рака яичников может повысить эффективность борьбы с данным заболеванием. Из многочисленных факторов риска развития рака яичников, представленных в научной литературе, основными и наиболее перспективными в условиях нашего региона представляются особенности репродуктивного поведения и своевременное лечение хронических воспалительных процессов в органах малого таза. Низкий паритет родов, нереализованная репродуктивная функция, ограничение лактации, частый и ранний отказ от грудного вскармливания являются основными репродуктивными факторами риска развития рака яичников. Так как, хронические воспалительные заболевания органов малого таза являются еще и одной из основных причин развития бесплодия, ограничивают деторождение, необходимо своевременно и комплексно проводить их лечение в репродуктивном периоде. Таким образом, полноценное материнство защищает женщину от развития рака яичников и обеспечивает ей безопасную старость.

### **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ BRCA1 – АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

***<sup>1</sup>Савоневич Е.Л., <sup>1</sup>Степура Т.Л., <sup>1</sup>Шульга А.В., <sup>2</sup>Соколенко А.П.,  
<sup>2</sup>Иванцов А.О., <sup>2</sup>Берлев И.В., <sup>2</sup>Имянитов Е.Н.***

*<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

*<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ*

Проблема преодоления резистентности к химиотерапии занимает важное место в клинической онкологической практике. В настоящее время в

литературе представлено немало данных об особом спектре химиочувствительности карцином, возникающих у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2: в частности, показано, что эта категория опухолей характеризуется наибольшей чувствительностью к препаратам платины и PARP-ингибиторам [1]. На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что наследственный рак яичников имеет отличия от спорадических форм ввиду особых биологических механизмов, детерминирующих развитие опухоли, и демонстрирует свойства отдельного биологического подтипа, а также имеет иной профиль лекарственной чувствительности. Учитывая, что частота BRCA-ассоциированного рака достигает 20% всех случаев серозной аденокарциномы яичников у женщин славянской популяции, очевидна необходимость разработки новых подходов к лечению этой группы пациентов. По устоявшимся представлениям, BRCA1-ассоциированный канцерогенез в яичниках в подавляющем большинстве случаев сопровождается утратой аллеля дикого типа (потерей гетерозиготности – LOH): частота этого события в хемонаивных опухолях варьирует в пределах 70-100% [2]. Применительно к опухолям, ассоциированным с наследственными мутациями, это подразумевает утрату интактного аллеля. Эта молекулярная особенность во многом и определяет цитотоксический эффект платины на клетки, утратившие обе функциональные копии гена BRCA1. Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) вызывают формирование внутрипочечных и межпочечных сшивок, ковалентно связывающих ДНК, что нарушает процессы транскрипции и репликации. Дефицит системы репарации делает BRCA-ассоциированные опухоли чрезвычайно чувствительными к терапии препаратами платины. Следует отметить, что целесообразность проведения неoadъювантной (предоперационной) химиотерапии (НПХТ) при раке яичника остается предметом дискуссий. Обычно, предоперационное лечение проводится, если первичное хирургическое вмешательство осложнено большими размерами опухолевого процесса, наличием у пациентки серьезной сопутствующей патологии, и значительный объем операции связан с высоким риском. НПХТ позволяет редуцировать размер опухоли и снизить травматичность хирургического лечения. В то же время, некоторые исследователи считают, что предшествующая операции терапия ухудшает общий результат лечения. Тем не менее, большинство клинических наблюдений свидетельствует о том, что наличие ответа на НПХТ, так же, как и возможность последующей циторедуктивной операции, в целом, значительно улучшают общую выживаемость. Значимым преимуществом НПХТ является и возможность оценить лечебный эффект по данным исследования операционного материала и избежать бесполезного токсичного лечения с множеством нежелательных эффектов в послеоперационном периоде. Эффективность химиотерапии у конкретной пациентки после проведения на первом этапе хирургического лечения определить невозможно. По мере изучения эффектов платины на BRCA1-ассоциированные опухоли стали появляться сообщения о формировании резистентности к данному виду терапии. Описано несколько биологических механизмов этого явления: 1) реактивация функции BRCA1

вследствие вторичной мутации (либо дополнительной; либо так называемой «back»-мутации); 2) быстрая селекция клонов, изначально не содержащих делеции аллеля дикого типа [3]. Особый интерес в связи с этим представляет оценка влияния НПХТ на молекулярно-биологические особенности BRCA1-ассоциированных овариальных карцином.

**Цель исследования** – изучить ЛОН-статус гена BRCA1 в опухоли до и после проведения НПХТ у пациенток с наследственным BRCA1-ассоциированным раком яичников.

**Материалы и методы.** «Потерю гетерозиготности» (ЛОН-статус) гена BRCA1 определяли в опухолевой ткани при помощи аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Суть метода состоит в определении соотношения между количеством мутантного аллеля и аллеля дикого типа в исследуемом образце опухоли и в нормальной ткани (из здоровой ткани в хирургических образцах или из крови). Для изучения феномена восстановления гетерозиготности BRCA1 и его влияния на формирование химиорезистентности к терапии препаратами платины нами сформирована коллекция парных BRCA1- ассоциированных овариальных карцином 23 пациенток: до и после неoadъювантной платиносодержащей терапии. При выявлении реверсии ЛОН-статуса в процессе неoadъювантной химиотерапии, исследуемые группы анализировались еще одним из двух независимых методов: аллель-специфической ПЦР и далее капельной ПЦР и/или секвенированием ДНК. Для валидации результатов у носителей мутации 5382insC в гене BRCA1 (c5266dupC) использовали QX100™ Droplet Digital PCR System (Bio-Rad, США) и пороговое значение двукратной разницы при установлении ЛОН. В случаях наличия в гене BRCA1 мутаций 4153delA (c4034delA) или C61G (c181T>G) для валидации результата использовали секвенирование ДНК по Сангеру.

**Результаты исследования.** В 17 из 23 (74%) хемонаивных образцов имела место соматическая «потеря гетерозиготности» в гене BRCA1. При анализе операционного материала после НПХТ мы обнаружили наличие копии дикого аллеля гена BRCA1 в 11 (65%) из 17 опухолей с «потерей гетерозиготности» перед химиотерапией. Из 11 случаев с реверсией «потери гетерозиготности» в 8 (73%) случаях было проведено 3 и более курса НПХТ, 3 (27%) женщин оперировали после 2 курсов системной лекарственной терапии. Среди пациенток с сохранением «потери гетерозиготности» в операционном материале у 2 из 6 был проведен только 1 курс неoadъювантной химиотерапии. Наиболее вероятным объяснением этого феномена является быстрая элиминация наиболее чувствительных к цитотоксическому воздействию препаратов платины клеток, утративших обе копии BRCA1, и селекция клонов, частично сохранивших функцию BRCA1 (т.е. не имевших ЛОН изначально). Таким образом, восстановление функции BRCA1 является одним из механизмов приобретенной резистентности к препаратам платины.

Проведено сопоставление статуса BRCA1 в опухоли с результатами НПХТ (динамика размеров очага, патоморфологический ответ) и эффективности последующего адъювантного лечения (продолжительность безрецидивного периода). Анализ гистопатологического ответа опухоли

показал, что в 7 из 11 (64%) образцов овариальной карциномы с реверсией «потери гетерозиготности», имели место 4 выраженных и 3 умеренных ответа. В группе с «потерей гетерозиготности» до и после химиотерапии только в 1 случае (20%) из 5 информативных имел место умеренный гистоморфологический ответ ( $p=0.14$ ). Среди 6 пациенток с сохранением гетерозиготности гена BRCA1 в хемонаивных опухолях, 4 (67%) продемонстрировали выраженный гистопатологический ответ.

**Выводы.** Определение LOH-статуса в опухолевой ткани после курсов НПХТ позволяет достичь максимального эффекта системной лекарственной терапии, улучшить общую и безрецидивную выживаемость в группе женщин с распространенными формами рака яичников путем своевременной коррекции комбинации химиопрепаратов для адъювантной терапии.

Научная работа выполнена при поддержке БРФФИ-РФФИ (проект № М16Р-214).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman R.L., Sill M.W., Bell-McGuinn K., Aghajanian C., Gray H.J., Tewari K.S., Rubin S.C., Rutherford T.J., Chan J.K., Chen A., Swisher E.M. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation – An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol 137 (3). – P.386-391. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.042. Epub 2015 Mar 24.

2. Kanchi K.L., Jonson K.J., Lu C., McLellan M.D., Leiserson M.D.M., Wendl M.C., Zhang Q., Koboldt D.C., Xie M., Kandoth C., McMichael J.F., Wyczalkowski M.A., Larson D.E., Schmidt H.K., Miller C.A., Fulton R.S., Spellman P.T., Mardis E.R., Druley T.E., Graubert T.A., Goodfellow P.J., Raphael B.J., Wilson R.K., Ding L. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer // Nature Communications. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-14. doi: 10.1038/ncomms4156.

3. Swisher E.M., Sakai W., Karlan B.Y., Wurz K., Urban N., Taniguchi T. Secondary BRCA1 mutations in BRCA1-mutated ovarian carcinomas with platinum resistance. Cancer Res. – 2008. – Vol. 68. – P.2581-6. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-0088](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0088).

## ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА

*Самойло Л.Л.*

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

Объем информации, с которым сталкиваются студенты при изучении различных дисциплин, постоянно увеличивается. Особое значение в процессе обучения приобретают межпредметные связи. Поэтому на нашей кафедре широко освещаются вопросы клинической анатомии при изучении различных разделов анатомии человека. Так, при изучении опорно-двигательного аппарата