

На правах рукописи

ИВАНЦОВ

Александр Олегович

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА**

14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук **Имянитов Евгений Наумович**

доктор медицинских наук, профессор **Насыров Руслан Абдуллаевич**

Официальные оппоненты:

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Института онкогинекологии и маммологии

Петров Семен Венидиктович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры общей патологии

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, член-корреспондент Российской академии наук, профессор, научно-исследовательский институт онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197759, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Лариса Валентиновна Филатова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (PMЖ) и рак яичника (PЯ) входят в число наиболее частых онкологических заболеваний у женщин в мире и в нашей стране (Каприн с соавт., 2016). Примерно 5-10% случаев PMЖ и 15-20% PЯ развиваются вследствие присутствия наследственного дефекта в генах BRCA1 или BRCA2 (Graffeo et al., 2016). Наибольший вклад в заболеваемость наследственным PMЖ и PЯ среди славянского населения Российской Федерации вносит инсерция BRCA1 5382insC, доля которой достигает 60-80% от всех повреждений упомянутых генов. Это обстоятельство существенно облегчает генетический скрининг, направленный на выявление наследственных форм рака молочной железы и яичника.

Существенно, что BRCA1-ассоциированные опухоли имеют специфический молекулярный фенотип, отличный от спорадических карцином, и характеризуются особым спектром лекарственной чувствительности. В частности, формирование опухолевого клона обычно сопровождается соматической утратой оставшегося аллеля гена BRCA1. В результате опухолевые клетки характеризуются избирательным дефектом системы репарации двунитевых разрывов ДНК и, как следствие, высокой чувствительностью к производным платины и ингибиторам фермента PARP. Несмотря на столь значимые особенности, BRCA1-мутированные опухоли редко выделяются в отдельную подгруппу в рамках клинических исследований - это затрудняет разработку персонализированных подходов к лечению новообразований данной категории.

Наибольшие возможности для анализа химиочувствительности опухолей предоставляет неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) – в данном случае лекарственное лечение применяется в отношении хемонаивных новообразований, а доступность операционного материала позволяет изучать морфологический ответ опухоли на терапию. НАХТ широко применяется для лечения опухолей молочной

железы, яичника и целого ряда других новообразований. В некоторых случаях, например, при лечении РЯ, данный термин используют несколько более широко: действительно, применение предоперационной терапии у пациенток с РЯ зачастую является единственным способом перевода неоперабельного состояния в операбельное. Проведение НАХТ является важным этапом комбинированного лечения злокачественных опухолей; примечательно, что критерии клинической и морфологической оценки эффективности НАХТ подвергаются регулярному пересмотру. Несмотря на огромное количество исследований, посвящённых НАХТ, особенности использования данной разновидности лечения в отношении пациентов с BRCA1-ассоцированными новообразованиями пока не подвергались систематическому изучению.

Данная работа направлена на исследование морфологических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей человека, анализ ответа этой категории новообразований на химиотерапию, а также изучение прогноза онкологических заболеваний у носителей мутаций в гене BRCA1. Полученные данные свидетельствуют о том, что BRCA1-мутированные карциномы значительно отличаются от спорадических новообразований по своим клинико-биологическим характеристикам. Следовательно, индивидуальное планирование лечения целого ряда онкологических пациентов должно осуществляться с учётом статуса гена BRCA1.

Степень разработанности темы

BRCA1-ассоциированные опухоли являются предметом активных исследований ученых на протяжении последних двух десятилетий. За это время был накоплен большой массив данных о частоте и спектре мутаций BRCA1 в разных этнических группах и географически разобщённых популяциях, в том числе среди славянского населения России. Были охарактеризованы основные

клинико-морфологические особенности BRCA1-ассоциированных новообразований молочной железы и яичника: чаще всего мутации выявляются среди инвазивных карцином молочной железы с трижды-негативным статусом рецепторов (ER-/PR-/HER2-) и серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Установлено, что наследственные мутации в гене BRCA1 являются предиктором высокой эффективности терапии препаратами платины и ингибиторами PARP (Konstantinopoulos et al., 2010; Tucker et al., 2016). Эти результаты уже вошли в практику и используются для индивидуализированного подбора лечения при раке молочной железы (Bignon et al., 2018). Тем не менее, до сих пор не сделаны окончательные выводы об эффективности разных схем неoadъювантной химиотерапии у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы. Так, в работе Byrski et al. эффект неoadъювантной химиотерапии был проанализирован у 102 больных-носительниц мутаций BRCA1. Полный патоморфологический ответ в этой группе был достигнут в 23.5% случаев, при этом его частота существенно варьировала в зависимости от схемы лекарственной терапии и была минимальной при использовании схем CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) и AT (доксорубин и доцетаксел), промежуточной – при применении AC (доксорубин и циклофосфамид) или FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид), и максимальной среди женщин, получавших цисплатин (Byrski et al., 2010). В другом крупном исследовании доля полного патоморфологического ответа на неoadъювантное лечение при BRCA1-ассоциированном РМЖ составила 46% и не зависела от используемой терапии - схем на основе антрациклинов, включающих или не включающих таксаны (Arun et al., 2011).

Кроме того, ассоциации между носительством мутаций BRCA1 и опухолями иных, помимо молочной железы и яичников, локализаций, изучены в гораздо меньшей степени. Работ по изучению

патоморфологического регресса BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неoadьювантной химиотерапии, а также по оценке влияния этого маркера на прогноз заболевания, в отечественной и зарубежной литературе нет.

Цель исследования

Целью диссертационного исследования является анализ клинко-морфологических особенностей опухолей, развившихся у носителей мутаций в гене BRCA1.

Задачи исследования

1. Проанализировать морфологические и иммуногистохимические особенности (статус рецепторов ER, PR, HER2) BRCA1-ассоциированного рака молочной железы.

2. Оценить клинко-морфологические характеристики BRCA1-ассоциированного рака яичника.

3. Исследовать характеристики патоморфологического регресса первичной опухоли и метастазов в сальник в группах BRCA1-ассоциированных и спорадических карцином яичника после проведения неoadьювантной химиотерапии.

4. Провести анализ внутриопухолевого статуса гена BRCA1 до и после неoadьювантной химиотерапии.

5. Оценить роль наследственных мутаций гена BRCA1 в патогенезе некоторых разновидностей опухолей, которые не входят в стандарты фенотипического проявления BRCA1-ассоциированного синдрома.

Новизна исследования

1. Установлены морфологические и иммуногистохимические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, позволяющие усовершенствовать показания для BRCA1-диагностики.

2. Показана высокая частота полных патоморфологических ответов и, следовательно, более высокая эффективность

неoadьювантной химиотерапии среди пациенток BRCA1-положительным раком молочной железы.

3. Впервые выполнен анализ зависимости длительности бесплатинового интервала (как критерия эффективности неoadьювантной химиотерапии) от степени патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника.

4. Впервые показана прогностическая значимость оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника.

5. Впервые продемонстрировано, что неoadьювантная химиотерапия BRCA1-ассоциированного рака яичника приводит к быстрой селекции клеток с сохранной функцией гена BRCA1.

6. Установлена причастность наследственных мутаций в гене BRCA1 к развитию опухолей, обычно не упоминающихся в контексте BRCA1-зависимых новообразований: рака желудка, карциноида легкого, карциносаркомы молочной железы.

7. Показано, что тест на потерю гетерозиготности BRCA1 является эффективным методом подтверждения роли дефектов BRCA1 в патогенезе заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Показано, что определение молекулярного статуса гена BRCA1 у пациентов с опухолями молочной железы, яичника, желудка позволяет осуществить селекцию больных для терапии производными платины.

2. Продемонстрировано, что показатели продолжительности бесплатинового интервала BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неoadьювантной химиотерапии существенно выше, чем в спорадических опухолях.

3. Установлено, что степень выраженности ответа метастазов

большого сальника на неоадьювантную химиотерапию при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника ассоциирована с эффективностью лечения и может использоваться для прогнозирования длительности бесплатинового интервала.

4. Выявлено, что мутации гена BRCA1 наблюдаются не только в часто встречающихся гистологических вариантах опухолей (инвазивный рак молочной железы, серозный рак яичника высокой степени злокачественности), но и редких разновидностях новообразований (карциносаркома молочной железы, нейроэндокринные опухоли). Это позволяет расширить клинические показания для молекулярного тестирования BRCA1.

5. Показано, что уже после нескольких циклов неоадьювантной химиотерапии BRCA1-ассоциированного рака яичника происходит замещение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными клонами. Это наблюдение может объяснять низкую частоту полных морфологических регрессов и высокий риск рецидива заболевания при карциномах яичника.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационного исследования достоверны и обоснованы, что обеспечивается достаточным количеством исследованного материала, использованием современных методов морфологического и молекулярно-генетического исследования, применением адекватных подходов к статистическому анализу полученных данных.

Результаты работы были представлены в докладах на 5-й Российской конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения -2009» (Санкт-Петербург, Россия, 2009), VII съезде онкологов России (Москва, Россия, 2009), VIII Всероссийском съезде онкологов (Санкт-Петербург, Россия, 2013), III конференции общества специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия, 2013), II Петербургском

онкологическом форуме «Белые Ночи – 2016» (Санкт-Петербург, Россия, 2016), XX Российском онкологическом конгрессе (Москва, Россия, 2016), 28-ом Европейском конгрессе патологии (Кёльн, Германия, 2016), Всероссийской конференции, посвященной 75-летию Центральной патологоанатомической лаборатории МО РФ ВМедА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия, 2017), V съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, Россия, 2017), 29-ом Европейском конгрессе патологии (Амстердам, Голландия, 2017), 42-ом Конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (Мадрид, Испания, 2017), Всероссийской конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии» (Рязань, Россия, 2017), Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, Россия, 2017), XXII Российском онкологическом конгрессе (Москва, Россия, 2018).

Материалы диссертации отражены в 51 опубликованной работе, в том числе, в 25 статьях в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. Имеется 1 патент на изобретение.

Положения, выносимые на защиту

1. BRCA1-ассоциированные опухоли молочной железы и яичника имеют морфологические и иммуногистохимические особенности, отличающие их от спорадических новообразований.

2. BRCA1-ассоциированные опухоли молочной железы характеризуются высокой частотой полного патоморфологического регресса после неoadьювантной полихимиотерапии.

3. BRCA1-ассоциированные опухоли яичника характеризуются высокой степенью выраженности патоморфологического регресса опухоли после неoadьювантной полихимиотерапии и увеличенной длительностью бесплатинового интервала.

4. Рак желудка входит в спектр опухолей, ассоциированных с наследственной мутацией гена BRCA1.

5. Химиотерапия BRCA1-ассоциированного рака яичника сопровождается быстрым замещением BRCA1-дефицитных опухолевых клеток предсуществующими BRCA1-профицитными клонами. Таким образом, в рамках представленной работы идентифицирован новый механизм приобретённой резистентности опухолей к платиносодержащей терапии.

Личный вклад автора

Все основные этапы диссертационного исследования, включая анализ архивного материала, формирование базы данных, обработку клинко-морфологических параметров и обобщение полученных результатов, выполнены автором лично. Непосредственно автором сформулированы цель, задачи и рабочие гипотезы, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Самостоятельно выполнены анализ отечественной и зарубежной литературы в отношении темы работы, лабораторные исследования, а также статистическая обработка полученных результатов. Молекулярно-генетический анализ гена BRCA1 выполнен совместно с коллективом лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Объем и структура диссертации

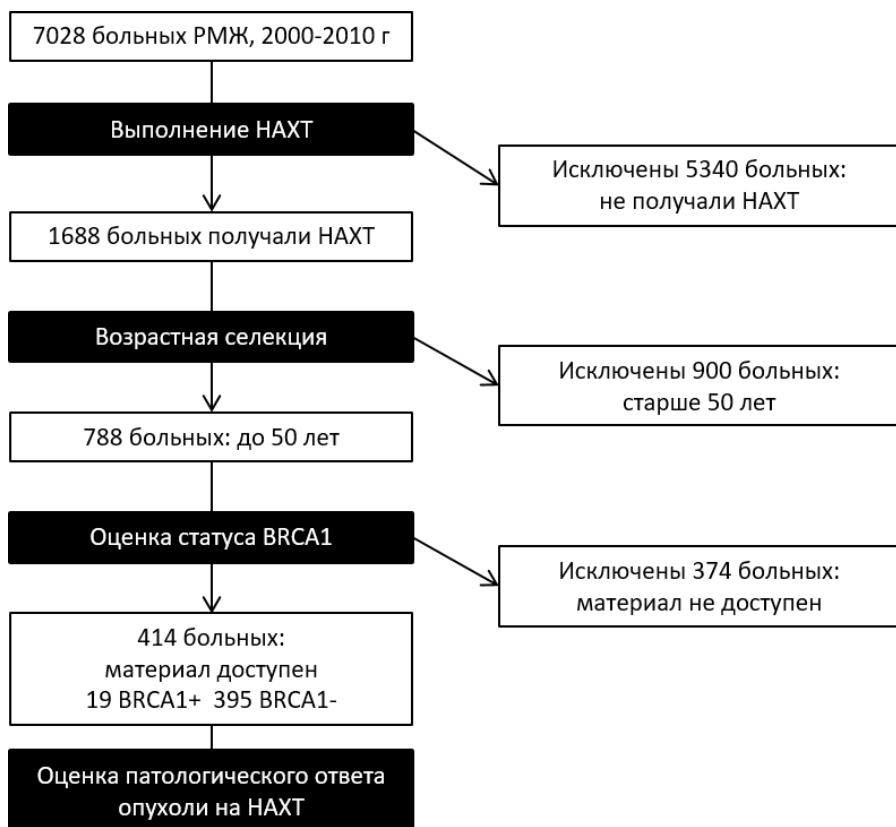
Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст изложен на 218 страницах, иллюстрирован 34 таблицами, 98 рисунками, 3 схемами. Список литературы включает 214 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки с раком молочной железы

Для проведения диссертационной работы были использованы данные пациенток, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2010 год. Из 7028 женщин, лечившихся в указанный период, 1688 получали неоадьювантную терапию. Для увеличения шансов обнаружения наследственных мутаций в исследование включались больные в возрасте до 50 лет. 788 больных соответствовали перечисленным выше критериям, и у 462 из них материал опухолевой ткани (парафиновые блоки) был доступен в патологоанатомическом архиве (схема 1). Во всех гистологических образцах проведена оценка стандартных морфологических критериев, а также остаточная опухолевая нагрузка после неоадьювантной химиотерапии.

Схема 1 – Дизайн исследования больных раком молочной железы



Пациентки с раком яичника

Для проведения диссертационной работы были использованы данные пациенток, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2013 год. Использовались следующие критерии включения: патоморфологически подтверждённый рак яичника, проведение неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии, пангистерэктомии. Из 680 пациенток, проходивших лечение в указанный период, 308 получали неoadъювантную терапию.

У 158 больных материал опухолевой ткани был доступен в патологоанатомическом архиве (схема 2). Во всех гистологических образцах проведена оценка стандартных морфологических критериев и степени гистопатологического ответа опухоли после неoadьювантной химиотерапии по системе Böhm et al., 2015. Для оценки эффективности лечения определялась длительность бесплатинового интервала (период от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования).

Пациенты с раком желудка

Проведен анализ архива медицинской документации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за период с 1999 по 2010 гг. Найдена информация о 251 больном, получавших первую линию химиотерапии по поводу рака желудка IV стадии в стационаре за указанный период.

Во всех случаях было выполнено гистологическое подтверждение диагноза. Исследованы гистологические препараты, полученные в ходе операции, эндоскопической биопсии первичной опухоли или трепанбиопсии метастазов в периферические лимфатические узлы и печени.

Анализ наследственных мутаций BRCA1 проводился среди больных, которые получали химиотерапию стандартными режимами – комбинациями препаратов платины и фторпиримидинов, а также 3-компонентными схемами с включением антрациклинов. В патологоанатомическом архиве образцы опухолевой ткани были доступны от 65 больных (схема 3). Во всех гистологических образцах проведена оценка стандартных морфологических критериев.

Схема 2 – Дизайн исследования больных раком яичника

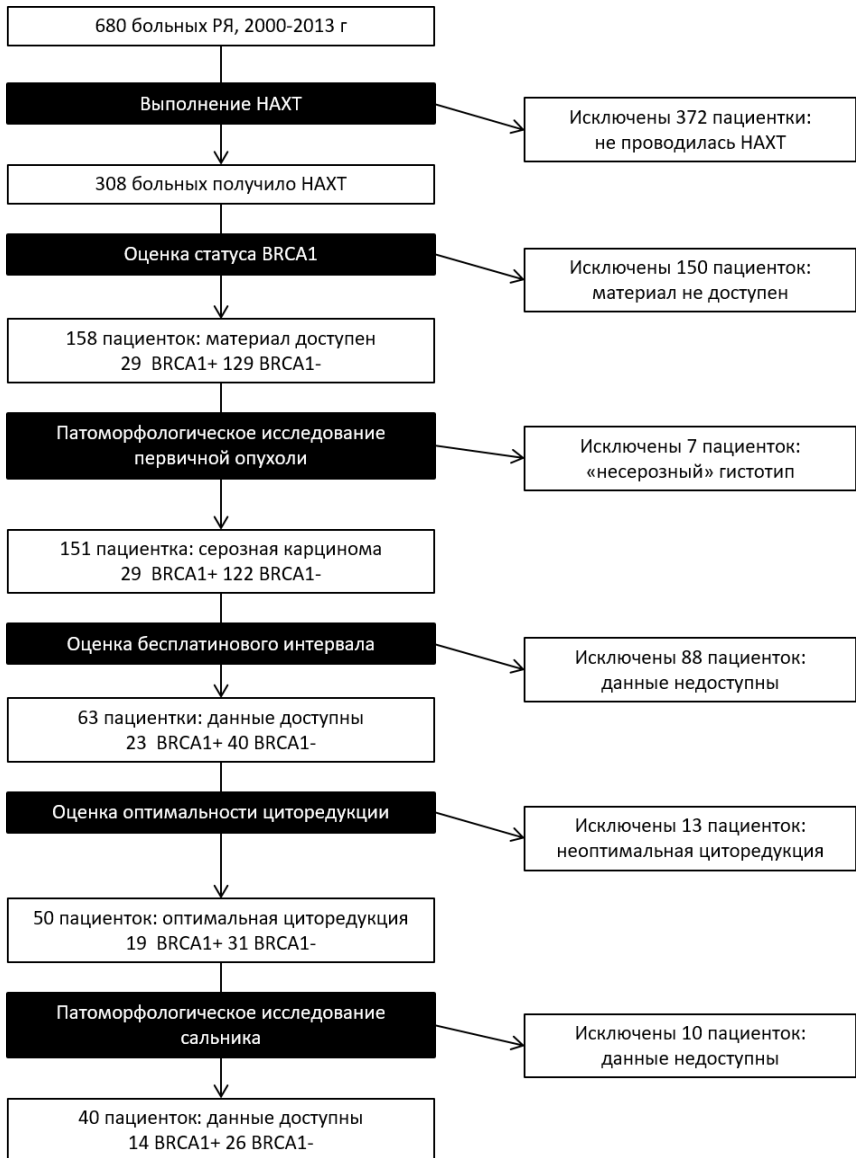
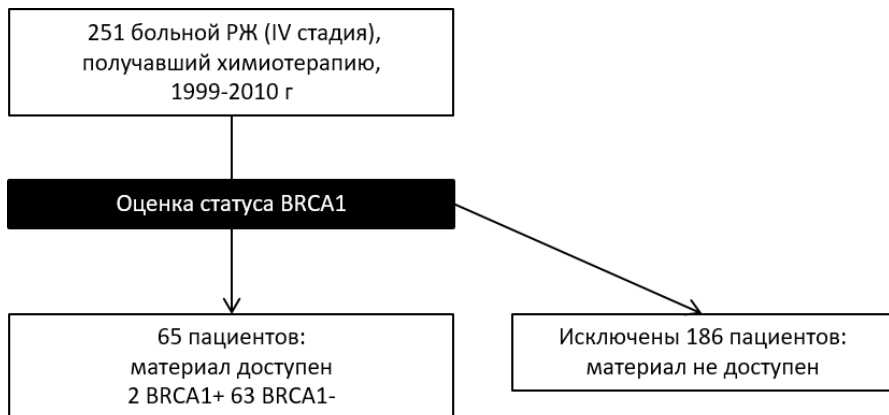


Схема 3 – Дизайн исследования больных раком желудка



Рутинное гистологическое, иммуногистохимические исследования выполнялись по стандартным методикам. Характеристика использованных первых антител приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика первых антител

Антитело	Клон	Окрашивание	Разведение	Производитель
Ki-67	SP6	Ядерное	1:50	DBS
P53	DO-7	Ядерное	1:100	DBS
PR	NCL-L-PGR312	Ядерное	1:100	Leica
ER	NCL-L-ER-6F11	Ядерное	1:100	Leica
HER2	CERBB2	Мембранное	1:400	DAKO
CK7	OV-TL12/30	Мембранное	1:100	DAKO
CK20	KS20.8	Мембранное	1:100	Cell-Marque
CDX2	EPR27644	Ядерное	1:300	Cell-Marque
Synapto-physin	MRQ-40	Цитоплазматическое	1:200	CMQ

Антитело	Клон	Окрашивание	Разведение	Производитель
WT1	6F-H2	Ядерное	1:100	DAKO
P16	P16ink4a	Цитоплазматическое	1:50	BioGenex
TTF1	NCL-L-TTF1	Ядерное	1:150	Leica
CK8	EP17	Цитоплазматическое	1:200	Epitomics
PAX8	MRQ-50	Ядерное	1:100	CMQ
SMA	NCL-SMA	Цитоплазматическое	1:75	Novocastra
MyoD1	5.8A	Ядерное	1:20	DAKO
GCDPF 15	23A3	Цитоплазматическое	1:50	CMQ
Desmin	D33	Цитоплазматическое	1:100	DAKO
Vimentin	V9	Цитоплазматическое	1:100	DAKO
МСК	AE1/AE3	Цитоплазматическое	1:100	CMQ

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рак молочной железы

Молекулярное тестирование founder-мутаций (BRCA1 5382insC [с.5266dupC], BRCA1 4153delA [с.4034delA], BRCA1 185delAG [с.68_69delAG]) было успешным у 414 пациенток (Рисунок 1).

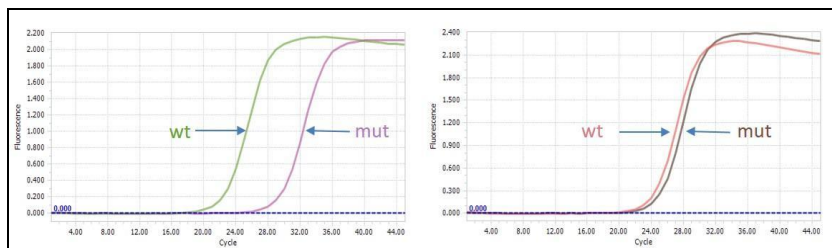


Рисунок 1 – Детекция мутации BRCA1 5382insC методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени. В левой части рисунка представлен образец без мутации, в правой – образец, содержащий мутацию. Wt – результат амплификации с парой праймеров, специфичной к последовательности дикого типа, mut - результат амплификации с парой праймеров, специфичной к последовательности с мутацией.

Клинические характеристики случаев с носительством мутаций и их сравнение с опухолями без мутации BRCA1 приведены в таблице 2.

В ходе микроскопического исследования препаратов BRCA1-ассоциированных РМЖ у 13 (100%) больных выявлен неспецифический (дуктальный) гистотип опухоли, который характеризовался формированием опухолевых гнезд, групп, трабекул, но в части образований присутствовал солидный компонент со слабо выраженной стромой. В небольшой доле опухолей выявлялись отчётливые тубулярные структуры с центральным просветом. У 6 пациенток парафиновые блоки и микропрепараты были недоступны для исследования. Морфологические характеристики случаев с носительством мутаций и их сравнение с опухолями без мутации BRCA1 приведены в таблице 3.

Таблица 2 – Клинические характеристики больных раком молочной железы с носительством мутаций BRCA1 и пациенток без мутаций

	Носительницы мутации BRCA1	Пациентки без мутации
Число пациенток	19	395
Возраст (лет)		
Среднее значение	40.9	43.1
Диапазон	27–50	23–50
Распространённость опухоли		
cT1	2 (10.5%)	8 (2%)
cT2	11 (57.9%)	132 (33.4%)
cT3	3 (15.8%)	105 (26.6%)
cT4	3 (15.8%)	149 (37.7%)
cTx	0 (0.0%)	1 (0.3%)

Таблица 3 – Морфологические характеристики больных раком молочной железы с мутациями BRCA1 и пациенток без мутаций

	Носительницы мутации BRCA1	Пациентки без мутаций
Гистологический тип		
Неспецифический	13 (100%)	157 (85.8%)
Дольковый	0 (0.0%)	13 (7.1%)
Другой	0 (0.0%)	13 (7.1%)
Нет данных	6	211
Гистологическая степень злокачественности		
G1	0 (0.0%)	17 (12.8%)
G2	2 (33.3%)	66 (49.6%)
G3	4 (66.7%)	50 (37.6%)
Не определена	13	262

В результате иммуногистохимического исследования препаратов BRCA1-ассоциированных РМЖ положительная экспрессия ER выявлена у 2 (13.3%) больных, в то время как отрицательная экспрессия ER наблюдалась у 13 (86.7%) больных.

Положительная экспрессия PR в группе BRCA1-ассоциированных РМЖ выявлена у 3 (20.0%) больных, в то время как отрицательная экспрессия PR наблюдалась у 12 (80.0%) больных.

Положительная экспрессия HER2 в группе BRCA1-ассоциированных РМЖ отмечена у 3 (20.0%) больных, в то время как отрицательная экспрессия HER2 была выявлена у 12 (80.0%) больных.

Количество трижды негативных BRCA1-ассоциированных РМЖ составило 80.0% (n = 12), лишь в 20% (n = 3) случаев наблюдалась положительная экспрессия 1 из 3 перечисленных маркеров (ER, PR, HER2).

В таблице 4 приведены иммуногистохимические характеристики образцов опухоли от носительниц мутаций и их сравнение с опухолями без мутации BRCA1.

Таблица 4 – Иммуногистохимические характеристики больных раком молочной железы с мутациями BRCA1 и пациенток без мутаций

	Носительницы мутации BRCA1	Пациентки без мутации	P (тест Фишера)
Статус ER			
Позитивный	2 (13.3%)	137 (60.8%)	0.0005
Отрицательный	13 (86.7%)	88 (39.2%)	
Нет данных	4	171	
Статус PR			
Позитивный	3 (20.0%)	120 (53.3%)	0.0154
Отрицательный	12 (80.0%)	105 (46.7%)	
Нет данных	4	171	
Статус HER2			
Позитивный	3 (20.0%)	167 (74.5%)	0.0001

	Носительницы мутации BRCA1	Пациентки без мутации	P (тест Фишера)
Отрицательный	12 (80.0%)	57 (25.5%)	
Нет данных	4	171	
Трижды негативный фенотип			
Нет	3 (20.0%)	167 (74.5%)	0.0001
Да	12 (80.0%)	57 (25.5%)	
Нет данных	4	171	

Анализ клинико-морфологических характеристик случаев РМЖ с полным патоморфологическим ответом (ППО) опухоли после НАХТ приведён в таблице 5. Количество ППО среди больных РМЖ с ER-положительным статусом было существенно ниже, чем в ER-негативной группе (10% против 16.8%, $p = 0.023$). Аналогичная тенденция сохранялась при оценке ППО в зависимости от PR-статуса опухоли. У больных РМЖ с трижды негативным статусом количество ППО после НАХТ было существенно выше (21.7% против 7%, $p = 0.003$). В группе BRCA1-ассоциированных РМЖ количество ППО после НАХТ было значительно выше, чем в группе спорадических РМЖ (31.6% против 11.6%, $p = 0.021$).

Таблица 5 – Сравнительный анализ морфологических и молекулярных характеристик опухолей больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом опухоли после неoadьювантной химиотерапии

Клинические характеристики	Количество больных	Количество полных патоморфологических ответов (%)	P (значение)
ER статус (n = 241)			
Положительный	140	10 (7.1%)	0.023
Негативный	101	17 (16.8%)	
PR статус (n = 241)			
Положительный	123	7 (5.7%)	0.007

Клинические характеристики	Количество больных	Количество полных патоморфологических ответов (%)	P (значение)
Негативный	118	20 (17.0%)	
HER2 (n = 232)			
Положительный	39	2 (5.1%)	0.541
Негативный	193	18 (9.3%)	
Трижды-негативный статус (n = 240)			
Да	69	15 (21.7%)	0.003
Нет	171	12 (7.0)	
Гистотип (n = 197)			
Протоковый рак	170	4 (2.4%)	1.000
Другие	27	0 (0.0%)	
Наследственная мутация BRCA1 (n = 414)			
Нет	395	46 (11.6%)	0.0217
Есть	19	6 (31.6%)	

Показатель 3-летней выживаемости проанализирован у 13 из 19 больных BRCA1-ассоциированным РМЖ после НАХТ. В исследуемом временном интервале летальный исход заболевания был зарегистрирован у 2 больных с неполным патоморфологическим ответом. Поэтому, если среди BRCA1-ассоциированных РМЖ с ППО 3-летняя выживаемость равнялась 100%, то в группе BRCA1-опосредованных опухолей с неполным патоморфологическим ответом этот показатель был меньше и составил $77.8\% \pm 14.7\%$ ($p = 0.538$).

Общая выживаемость оценена у 22 пациенток с ППО из 52. Медиана наблюдения за больными составила 10.0 лет. У больных BRCA1-ассоциированным РМЖ с ППО медиана общей выживаемости составила 11.9 лет, а в группе пациенток со спорадическим РМЖ – 8.8 лет ($p=0.35$, критерий Гехана) (рисунок 2).

Таким образом, иммуногистохимические характеристики BRCA1-ассоциированного рака молочной железы отличаются от спорадических опухолей отсутствием экспрессии ER, PR и HER2. Кроме того, доля

ППО в группе BRCA1-опосредованных РМЖ примерно в 3 раза выше по сравнению с группой спорадических опухолей.

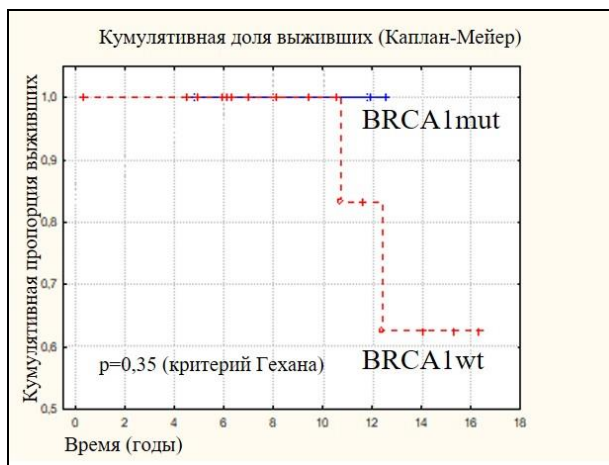


Рисунок 2 – Общая выживаемость больных BRCA1-ассоциированным и спорадическим раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadьювантной химиотерапии

Рак яичника

Генотипирование 3 фаундер-мутаций (BRCA1 5382insC [с.5266dupC], BRCA1 4153delA [с.4034delA], BRCA1 185delAG [с.68_69delAG]) выполнено у 158 пациенток. Мутация BRCA1 была обнаружена у 29 (18.3%) женщин. Клинико-морфологические характеристики случаев с носительством мутаций и их сравнение с опухолями от пациенток без мутации BRCA1 представлены в таблице 6.

В предоперационном периоде 17 (59.2%) пациенток с мутациями получили неoadьювантную платиносодержащую химиотерапию по схеме CP, 4 (13.6%) больных – по схеме CAP, 5 (17%) - цисплатин в монорежиме, 2 (6.8%) - ТСьР, а 1 (3.4%) пациентка получила другую схему платиносодержащей неoadьювантной химиотерапии (CP+CAP) (таблица 7).

Таблица 6 – Клинико-морфологическая характеристика больных раком яичника, проходивших неoadьювантную химиотерапию

Характеристика	Носительницы мутации BRCA1 (n = 29)	Пациентки без мутации (n = 129)	(P)
Возраст (годы)			
Медиана	51	57	0.005
Диапазон	32-74	19-80	
Клиническая стадия по FIGO (n)			
IIA	0	2 (1.5%)	-
IIIC	16 (55%)	83 (64.3%)	0.3986
IV	13 (45%)	44 (34.2%)	0.2915
Мутации			
BRCA1 5382 insC	26 (89.8%)	0	
BRCA1 4153delA	2 (6.8%)	0	
BRCA1 185delAG	1 (3.4%)	0	
Гистологический тип			
Серозный high grade	29 (100%)	122 (94.4%)	
Эндометриоидный	0	3 (2.4%)	
Светлоклеточный	0	1 (0.8%)	
Муцинозный	0	1 (0.8%)	
Смешанный	0	2 (1.6%)	

Таблица 7 – Характеристика неoadьювантной химиотерапии больных раком яичника

Характеристика	Носительницы мутации BRCA1 (n = 29)	Пациентки без мутации (n = 129)
Химиотерапия (схемы):		
СР	17 (59.2%)	87 (67.6%)
САР	4 (13.6%)	26 (20.1%)
МХТ (цисплатин)	5 (17%)	0 (0%)
ТСьР	2 (6.8%)	9 (6.9%)
Другие	1 (3.4%)	7 (5.4%)
Количество циклов химиотерапии		

Характеристика	Носительницы мутации BRCA1 (n = 29)	Пациентки без мутации (n = 129)
Медиана	3	3
Диапазон	1-9	1-9

Во всех изучаемых случаях РЯ была выполнена оценка гистопатологического регресса по классификации, предложенной Bohm et al., 2015. В таблице 8 приведена частота разных степеней ответа опухоли яичника на химиотерапию в группах BRCA1-ассоциированных и спорадических серозных карцином. Образцы иных гистологических типов (эндометриоидная карцинома, муцинозная карцинома, светлоклеточная карцинома, смешанная карцинома) из группы сравнения исключены, поскольку обладают иными клиническими и биологическими характеристиками.

В группе BRCA1-ассоциированных карцином у 4 (13.8%) больных микроскопическая картина была представлена преимущественно полями жизнеспособной опухоли с отсутствием или минимальными фиброзными и воспалительными изменениями, ограниченными небольшими очагами (степень регресса 1). У 15 (51.8%) пациенток микроскопическая картина была представлена полями опухоли с многоочаговыми или диффузными регресс-ассоциированным фиброзно-воспалительными изменениями (степень регресса 2). У 10 (34.4%) больных наблюдались небольшие неравномерно разбросанные опухолевые очаги, представленные отдельными клетками, группами или скоплениями до 2 мм в наибольшем измерении (степень регресса 3).

В группе спорадических карцином в половине случаев – у 57 (46.7%) больных была выявлена 1-я степень регресса опухоли. У 43 (35.3%) женщин была зафиксирована степень регресса 2, и у 22 (18%) – 3-я степень гистопатологического ответа опухоли (таблица 8).

Статистический анализ данных показал, что частота 1-й степени регресса опухоли яичника в спорадических карциномах выше, чем в

наследственных (46.7% против 13.8%, $p = 0.0013$). В то же время, суммарное количество умеренных и выраженных гистопатологических ответов 2-й и 3-й степени в группе BRCA1-ассоциированных карцином оказалось достоверно выше по сравнению со спорадическими, 86.2% против 53.3%, $p = 0.0013$ (рисунок 3).

Таблица 8 – Сравнительная оценка частоты разных степеней гистопатологического ответа опухоли яичника на НАХТ в группах BRCA1-ассоциированных и спорадических серозных карцином яичника по Böhm et al., 2015

Степень регресса	Носительницы мутации BRCA1	Пациентки без мутации	Значимость (P)
1	4/29 (13.8%)	57/122 (46.7%)	0.0013
2	15/29 (51.8%)	43/122 (35.3%)	0.1365
3	10/29 (34.4%)	22/122 (18%)	0.0745
2+3	25/29 (86.2%)	65/122 (53.3%)	0.0013

Следующим этапом работы стал сравнительный анализ длительности бесплатинового интервала в наследственных и спорадических опухолях. Для этого из анализируемой выборки были выделены 2 группы наследственных и спорадических карцином, критериями включения в которые являлись наличие сведений о длительности бесплатинового интервала и выполнение оптимальной циторедуктивной пангистерэктомии.

В группе наследственных карцином указанным критериям соответствовали 19 из 29 больных, а в группе спорадических - 31 больная. Исключение из анализа больных с неоптимальным или субоптимальным объёмом циторедукции необходимо, поскольку наличие видимых, неудаляемых по объективным причинам остаточных опухолевых масс в брюшной полости может оказывать непосредственное влияние на длительность бесплатинового интервала.

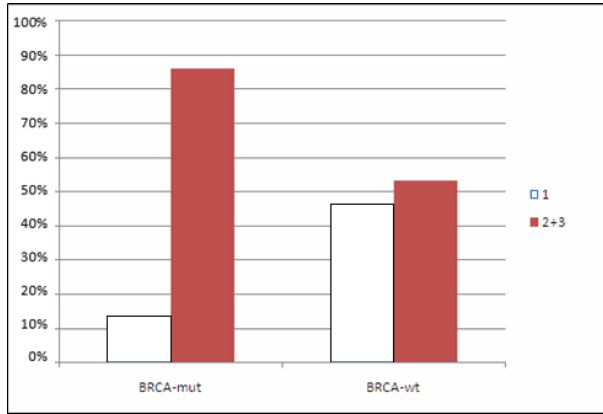


Рисунок 3 – Суммарная частота умеренной и выраженной степени гистопатологического ответа (2+3) опухоли яичника на неoadъювантной химиотерапии в группах BRCA1-ассоциированных (BRCA-mut) и спорадических (BRCA-wt) серозных карциномах яичника по Böhm et al., 2015

В таблице 9 приведены сведения о длительности бесплатинового интервала в группах оптимально прооперированных наследственных и спорадических опухолей в зависимости от степени регресса первичной опухоли после НАХТ.

В целом, медиана длительности бесплатинового интервала в группе оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных опухолей составила 12.4 (1-81.5) месяцев, что существенно выше, чем в группе оптимально прооперированных спорадических опухолей - 5.6 (0.0-112.9) месяцев. Выявленные различия не достигли формального порога статистической значимости ($p = 0.067$).

Медиана длительности бесплатинового интервала в группе спорадических опухолей со степенью регресса 1 первичной опухоли составила 5.8 месяцев, диапазон варьировал от 3.1 до 40.5 месяцев. Важно, что в группе оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных новообразований степень регресса 1 первичной опухоли не встречалась, что свидетельствует об особой

чувствительности РЯ к платиносодержащей цитостатической терапии.

В опухолях со степенью регресса 3 длительность бесплатинового интервала была достоверно выше среди BRCA1-ассоциированных по сравнению со спорадическими карциномами (медиана бесплатинового интервала составила 11.25 (2.9-81.5) и 2.4 (0.0-18) месяцев соответственно, $p = 0.049$). При объединении случаев с умеренной и выраженной степенью регресса (2+3) в одну группу отличия между спорадическими и наследственными РЯ также оказывались существенными: медиана длительности бесплатинового интервала у женщин без мутаций составила 4.1 (0.0-112.9) месяцев, а у пациенток-носительниц мутаций BRCA1 - 12.4 (1-81.5) месяцев, $p = 0.025$.

Таблица 9 – Медиана и диапазон длительности бесплатинового интервала в группах оптимально прооперированных BRCA1+ и BRCA1- карциномах яичника в зависимости от степени ответа первичной опухоли по Böhm et al., 2015

Степень регресса	Носительницы мутации BRCA1 (медиана, диапазон, месяцы)	Пациентки без мутации (медиана, диапазон, месяцы)	Значимость (P)
1	0	5.8 (3.1-40.5) (n = 12)	-
2	14.7 (1-52.5) (n = 11)	7.8 (0.4-112.9) (n = 12)	0.242
3	11.25 (2.9-81.5) (n = 8)	2.4 (0.0-18) (n = 7)	0.049
2+3	12.4 (1-81.5) (n = 19)	4.1 (0.0-112.9) (n = 19)	0.025
1+2+3	12.4 (1-81.5) (n = 19)	5.6 (0.0-112.9) (n = 31)	0.067

Важным этапом исследования являлся анализ прогностической значимости определения степени регресса метастазов сальника при BRCA1-ассоциированных РЯ. Сведения о длительности бесплатинового интервала в группе оптимально прооперированных наследственных и спорадических опухолей в зависимости от степени регресса метастазов сальника после НАХТ представлены в таблице 10.

В целом, продолжительность бесплатинового интервала в группе оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных опухолей была статистически достоверно выше, чем в спорадических опухолях:

медиана составила 9.65 месяцев против 5.6 месяцев, соответственно, $p = 0.049$.

Среди опухолей со 2-ой степенью регресса продолжительность бесплатинового интервала оказалась значительно больше в наследственных по сравнению с ненаследственными РЯ: медиана показателя в этих группах составила 22.3 месяца против 4.0 месяцев соответственно, $p = 0.009$. Количество опухолей со степенью регресса 3 оказалось недостаточным для статистического анализа: в двух наблюдаемых спорадических РЯ бесплатиновый интервал составил 11.1 и 31.4 месяцев, тогда как в трёх BRCA1-ассоциированных карциномах - 6.7, 6.9 и 38.4 месяца. При объединении опухолей со степенью регресса 2 и 3 между наследственными и спорадическими РЯ сохранялось достоверное отличие: медиана бесплатинового интервала составила 5.1 месяца у женщин без мутаций и 18.6 месяцев у пациенток с мутациями BRCA1, $p = 0.019$.

Таблица 10 – Медиана и диапазон бесплатинового интервала в группах оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных спорадических карциномах яичника в зависимости от степени ответа метастазов сальника по Böhm et al., 2015

Степень регресса	Носительницы мутации BRCA1 (медиана, диапазон, месяцы)	Пациентки без мутации (медиана, диапазон, месяцы)	Значимость (P)
1	2.85 (1-12.4) (n=4)	4.6 (0.0-8.6) (n=8)	1.00
2	22.3 (3.8-52.5) (n=7)	4.0 (1.0-15.0) (n=16)	0.009
3	6.9 (6.7-38.4) (n=3)	11.1-31.4 (n=2)	-
2+3	18.6 (3.8-52.5) (n=10)	5.1 (1.0-31.4) (n=18)	0.019
1+2+3	9.65 (1-52.5) (n=14)	5.6 (0.0-112.9) (n=26)	0.049

Результаты сравнения длительности бесплатинового интервала в зависимости от степени регресса метастазов сальника в группе оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных опухолей представлены в таблице 10. Достоверные отличия были обнаружены при сравнении случаев с низким (степень 1) и умеренным (степень 2)

гистопатологическим ответом ($p = 0.023$), а также при сопоставлении РЯ с низким (степень 1) и умеренным или выраженным (степень 2+3) регрессом метастазов сальника ($p = 0.024$). Большим степеням регресса (2, 2+3) соответствовал более длительный бесплатиновый интервал (таблица 11).

Таким образом, BRCA1-ассоциированный РЯ представляет особую группу опухолей, характеризующейся высокой чувствительностью к платиносодержащей НАХТ с наилучшими показателями продолжительности бесплатинового интервала.

Таблица 11 – Сравнительная оценка длительности бесплатинового интервала в группах оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных карциномах яичника в зависимости от степени ответа метастазов сальника по Vöhm et al., 2015

Степень регресса	1	2	3	2+3	1+2
1	x	$p = 0.023$	$p = 0.157$	$p = 0.024$	x
2	x	x	$p = 0.909$	x	x
3	x	x	x	x	$p = 0.586$

У 23 пациенток с BRCA1-ассоциированным РЯ был получен материал опухоли до (цитологические препараты) и после НАХТ (операционный материал). В 74% (17/23) опухолевых образцов до НАХТ была отмечена потеря аллеля дикого типа (LOH, loss of heterozygosity) (рисунок 4). В парных образцах опухоли после НАХТ в 11/17 (65%) случаев установлено восстановление копии гена BRCA1 дикого типа. Восстановление гетерозиготности гена BRCA1 может быть объяснено быстрой селекцией преобладающих BRCA1-профицитных опухолевых клонов под избирательным воздействием платины.

Данные наблюдения являются крайне неожиданными: экспериментально установлено, что исчезновение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток в РЯ может произойти в течение

всего трёх циклов НАХТ. За это время опухолевая масса быстро замещается BRCA1-профицитными клонами опухоли, которые характеризуются резистентностью к воздействию производных платины.

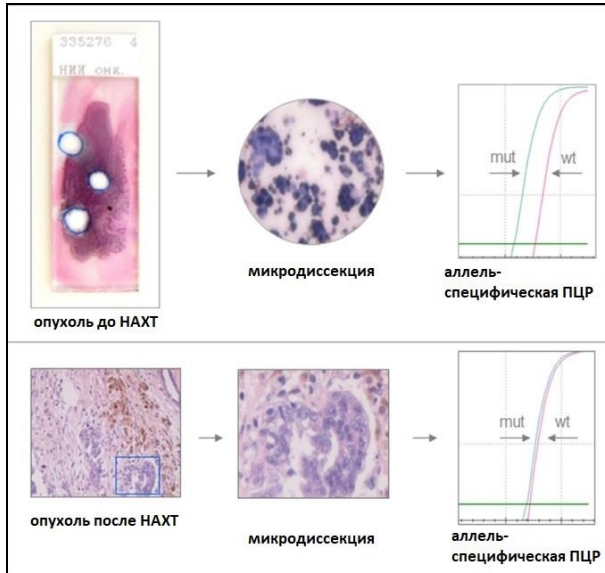


Рисунок 4 – Образец хемонаивной опухоли демонстрирует соматическую потерю аллеля дикого типа BRCA1 (вверху); опухолевые клетки, удаленные после терапии на основе платины, показывают восстановление нормальной копии гена BRCA1 (внизу).

Новые разновидности BRCA1-ассоциированных опухолей

Проведен анализ наличия мутации в гене BRCA1 5382insC в образцах нормальной ткани 65 больных раком желудка. В исследуемой группе было обнаружено 2 (3%) случая носительства мутации. В обоих образцах опухолевой ткани отмечена потеря аллеля дикого типа (рисунок 5).

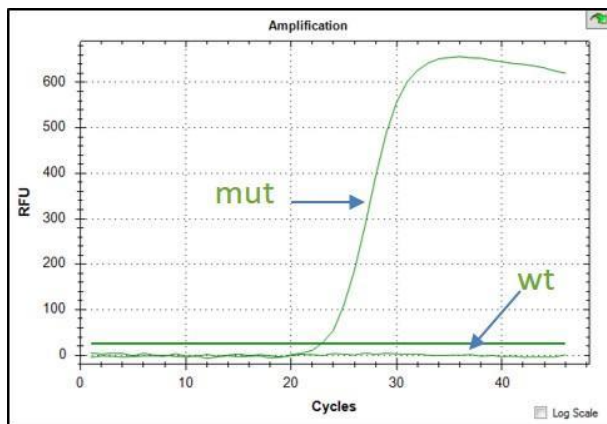


Рисунок 5 – Кривые амплификации образца с мутацией BRCA1 и потерей аллеля дикого типа (аллель-специфическая ПЦР).

В исследуемой группе было 38 мужчин и 27 женщин, средний возраст больных составил 58 лет (от 35 до 78 лет). Клинические характеристики анализируемой выборки больных представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Клинические характеристики исследуемой выборки больных раком желудка

Характеристики	Исследуемая группа в целом (n=65)
Пол	
Мужчины	38 (58.5%)
Женщины	27 (41.5%)
Возраст	
Диапазон	35 - 78
Медиана	58
Радикальная операция ранее	
Да	24 (36.9%)
Нет	41 (63.1%)
Количество пораженных метастазами локализаций	
0	2 (3.1%)
1	25 (38.5%)
2	29 (44.6%)

Характеристики	Исследуемая группа в целом (n=65)
3	8 (12.3%)
4	1 (1.5%)
Метастатическое поражение печени	
Да	19 (29.2%)
Нет	46 (70.8%)

По данным гистологического исследования, у всех больных подтверждены опухоли желудка железистого происхождения. В исследуемой группе аденокарциномы низкой степени дифференцировки верифицированы у 67.7% (n = 44) больных, умеренно- и высоко-дифференцированные аденокарциномы – у 13.8% (n = 9) больных и 9.2% (n = 6) больных, соответственно. В 10.8% случаев (7 больных) микропрепараты были недоступны для повторного микроскопического исследования (таблица 13).

Таблица 13 – Морфологические характеристики исследуемой выборки больных раком желудка

Характеристики	Исследуемая группа в целом (n=65)
Локализация первичной опухоли	
Кардио-эзофагеальная зона	12 (18.5%)
Дно желудка	5 (7.7%)
Тело желудка	32 (49.2%)
Выходной отдел	8 (12.3%)
Неизвестно	8 (12.3%)
Степень дифференцировки опухоли	
Высокая	6 (9.2%)
Умеренная	9 (13.8%)
Низкая	44 (67.7%)
Не классифицирована	6 (9.2%)
Тип опухоли по Lauren	
Диффузный	42 (64.6%)
Кишечный	9 (13.8%)
Смешанный	7 (10.8%)
Неизвестно	7 (10.8%)

Положительный мутационный статус выявлен у двух пациенток, возраст которых составил 60 и 62 года. В обоих случаях присутствовали метастазы в печени, отмечалось метастатическое поражение 4 анатомических зон. У одной больной опухоль локализовалась на дне желудка, а у второй клинические данные о локализации первичной опухоли желудка отсутствовали. По данным гистологического исследования, у обеих больных подтверждены опухоли желудка железистого происхождения. У одной больной с BRCA1-ассоциированной опухолью верифицирована аденокарцинома низкой степени дифференцировки, в то время как у второй пациентки отмечена высокодифференцированная аденокарцинома.

У одной больной строение опухоли в пределах исследованного материала соответствовало диффузному типу опухоли по Lauren, у второй – кишечному типу опухоли по Lauren. Признаки наследственного рака присутствовали у обеих женщин. У первой пациентки РЯ болела мать. У второй женщины в 44 года был установлен РМЖ, по поводу чего была проведена комплексная терапия. О первично-множественной природе двух этих новообразований можно судить по различной гистологической структуре новообразований молочной железы и желудка, которые возникли с разницей в 18 лет. Опухоль молочной железы имела строение инвазивной неспецифической (дуктальной) карциномы, в то время как опухоль желудка при микроскопическом исследовании имела строение высокодифференцированной аденокарциномы, кишечный тип по Lauren.

В целом, на фоне стандартной химиотерапии, у обеих больных был отмечен частичный регресс. Время до прогрессирования составило – 10.7 мес. и 21.9 мес.

Таким образом, обнаруженная частота мутаций BRCA1 при РЖ (3%) сопоставима с таковой при РМЖ (4.6%), что позволяет включить опухоли желудка в спектр BRCA1-опосредованных заболеваний и указывает на необходимость генетического тестирования при РЖ.

Заслуживают особого внимания хорошие результаты химиотерапевтического лечения обеих больных: продолжительность жизни с момента начала лекарственной терапии составила 15 и 31 мес. соответственно.

Помимо часто встречающихся BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы и яичника, в рамках рутинной клинической деятельности нами были выявлены больные с мутацией в гене BRCA1, для которых клиническая картина, течение заболевания и прогноз с учётом особенностей молекулярного статуса и гистотипа опухоли не описаны в доступной литературе.

В частности, отдельного описания заслуживает случай карциносаркомы молочной железы. Больная К., 35 лет, обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2004 году с образованием левой молочной железы. По результатам эксцизионной биопсии выявлена опухоль с морфологическими признаками саркомы. На основании подобного диагноза пациентке была выполнена мастэктомия. При гистологическом исследовании операционного макропрепарата диагностирована смешанная эпителиальная/мезенхимальная метапластическая карцинома (карциносаркома). В эпителиальном и мезенхимальном компонентах опухоли отмечена негативная экспрессия ER, PgR, HER2, desmin, MyoD, smooth muscle actin и synaptophysin. Положительное окрашивание с антителами к CK8 и MCK выявлено в эпителиальном компоненте, но не в саркоматоидных участках. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в гене BRCA1 5382insC. У больной наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания, что типично для карциносаркомы молочной железы. Во время контрольного обследования через 21 месяц после первой операции была выявлен метастаз в левом яичнике. Через 2 месяца наблюдения отмечено множественное метастатическое поражение костей, пациентка скончалась от прогрессирования заболевания через 2.5 года от первичной постановки диагноза.

Другой пример редкой разновидности BRCA1-ассоциированного

новообразования представлен карциноидом лёгкого. Больная Л., 64 года, обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в октябре 2015 года, когда был установлен диагноз рака яичника стадии IIIС (FIGO), сТ3сNxM0. У пациентки зарегистрирован отягощённый семейный анамнез (у матери – рак яичника в возрасте 76 лет; у сестры – рак яичника в 60 лет). При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в гене BRCA1 5382insC. На первом этапе комбинированного лечения пациентка получила 3 цикла неoadьювантной полихимиотерапии по схеме цисплатин + митомицин С с достижением полного клинического регресса опухоли (по шкале RECIST 1.1), после чего 12 декабря 2016 года выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. При патоморфологическом исследовании удалённого препарата установлена серозная карцинома высокой степени злокачественности левого яичника (иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток: ER, p16, PAX8, WT1 позитивные, p53, PR негативные, Ki-67 – 15%), метастазы в 5 фрагментах большого сальника, степень регресса опухоли в яичнике – 2, в большом сальнике – 2 (по Vohm et al., 2015). Затем в адьювантном режиме выполнено 4 цикла полихимиотерапии по той же схеме (последний курс химиотерапии 25 июля 2016 года).

При контрольном обследовании в марте 2017 на фоне клинической ремиссии по основному заболеванию при компьютерной томографии грудной клетки с внутривенным контрастированием отмечено появление полусферического утолщения медиастинальной плевры слева на уровне С3 левого лёгкого, 13x8 мм.

30 марта 2017 года выполнена диагностическая видеоторакоскопия слева, миниторакотомия слева, резекция язычковых сегментов левого лёгкого. При патоморфологическом исследовании удалённого препарата выявлен типичный карциноид левого легкого (иммуногистохимическое исследование: СК8, синаптофизин, TTF-1 позитивные, p16, p53 негативные, Ki-67 – 2%).

Молекулярный анализ опухолевых клеток карцинома лёгкого показал потерю гетерозиготности в локусе гена BRCA1 (утрата аллеля дикого типа).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данного исследования проведён системный анализ морфологических и иммуногистохимических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей среди больных Российской Федерации в сравнении с контрольной группой пациенток без мутации.

В целом, в группе из 414 больных частота мутаций в гене BRCA1 составила 4.6%. Во всех BRCA1-мутированных случаях РМЖ наблюдался неспецифический (дуктальный) гистологический тип опухоли, а также преобладала низкая степень дифференцировки опухоли (G3). В BRCA1-опосредованных опухолях чаще отсутствовала экспрессия ER, PR и HER2 по сравнению со спорадическими РМЖ. Полученные данные соответствуют наблюдениям, представленными другими авторами (Byrski et al., 2010; Evans et al., 2011; Mavaddat et al., 2012; Southey et al., 2011).

В нашем исследовании общая частота полного патоморфологического регресса без учёта режима применяемой химиотерапии среди пациенток РМЖ с мутациями BRCA1 составила 31.6% (6/19), и оказалась значительно выше, чем в группе больных с опухолями без мутаций – 11.6% (46/395), $p = 0.0217$. Наблюдаемая среди BRCA1-ассоциированных карцином доля ППО оказалась несколько ниже, чем в других исследованиях (Arun et al., 2011; Bignon et al., 2018; Chappius et al., 2002; Paluch-Shimon et al., 2016), но при этом соответствуют наблюдениям, представленным Wang et al., 2015. Данная вариативность может быть объяснена разным выбором схем неoadьювантной лекарственной терапии, которую получали больные РМЖ.

Выполненное исследование предоставляет дополнительные данные, указывающие на существование отличий в морфологии

BRCA1-ассоциированного и «спорадического» рака молочной железы. Выявленные особенности необходимо учитывать при отборе больных для молекулярного тестирования и подготовке клинических исследований.

Вторым фрагментом работы стал анализ морфологических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей яичника в сравнении с контрольной группой пациенток без мутации. В целом, частота мутаций в гене BRCA1 при РЯ достигла очень высокого показателя – 18.3%. В 100% случаев выявлена серозная карцинома высокой степени злокачественности. Полученные данные соответствуют наблюдениям, представленным в исследовании Mavaddat et al., 2012.

Полное хирургическое удаление всех макроскопических опухолевых масс является критическим прогностическим фактором (du Bois et al., 2009). Массивная гибель опухолевых масс в большом сальнике под влиянием НАХТ приводит к понижению стадии заболевания при патоморфологическом стадировании удалённого операционного препарата. Bohm et al., 2015, показали, что полный и почти полный патологический ответ метастазов большого сальника (CRS 3) ассоциировался со значительным увеличением времени до прогрессирования (18 против 12 мес., $p < 0.001$) по сравнению с опухолями со степенью регресса CRS1-2.

В настоящем исследовании впервые представлены результаты оценки гистопатологического регресса BRCA1-ассоциированных карцином яичника после НАХТ. Установлено, что в группе BRCA1-ассоциированных опухолей частота умеренных и выраженных патологических ответов существенно выше по сравнению с контрольной группой (86.2% (25/29) против 53.3% (65/122), $p = 0.0013$).

Впервые оценена длительность бесплатинового интервала в оптимально прооперированных BRCA1-ассоциированных карциномах в зависимости от степени регресса первичной опухоли и метастазов

большого сальника. Так, продолжительность бесплатинового интервала была существенно выше в BRCA1-ассоциированных РЯ с умеренным и выраженным регрессом метастазов большого сальника после НАХТ по сравнению с аналогичной группой спорадических опухолей (18.6 против 5.1 мес., $p = 0.019$). Данные результаты подтверждают наблюдения о наибольшей продолжительности бесплатинового интервала среди BRCA1-положительных больных РЯ.

Резистентность опухолей яичника к системной лекарственной терапии является главной причиной низкой эффективности лечения рака яичников. Считается, что формирование нечувствительных к терапии клонов требует продолжительного времени, от нескольких месяцев до нескольких лет (Giannakeas et al., 2016). В нашей работе мы демонстрируем, что исчезновение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток в РЯ может произойти в течение всего трёх циклов НАХТ. За это время опухолевая масса быстро замещается BRCA1-профицитными клонами опухоли. Примечательно, что ещё до начала терапии в РЯ обнаруживаются единичные BRCA1-профицитные клетки, которые полностью замещают опухолевую массу в процессе лечения.

Восстановление функции BRCA1 при появлении резистентности к препаратам платины или ингибиторам PARP было продемонстрировано несколькими исследователями. В этих работах принимали участие пациентки, которые перенесли несколько линий противоопухолевой терапии и было продемонстрировано восстановление функции BRCA1/2 посредством появления дополнительных мутаций в соответствующем гене (Dhillon et al., 2011; Swisher et al., 2008).

В отличие от перечисленных выше исследований, мы анализировали опухоли, которые подверглись экспозиции лишь нескольким циклам неоадьювантной химиотерапии. Мы приводим убедительные доказательства того, что наличие BRCA1 дикого типа в опухолевых массах, удаленных после неоадьювантной терапии, может

быть объяснено не появлением второй мутации, а селекцией предсуществовавших BRCA1-профицитных клеток. Этот вывод согласуется с исследованием Martins et al., 2012, и показывает, что соматическая делеция аллеля дикого типа BRCA1 не обязательно является самым первым событием в BRCA1-опосредованном канцерогенезе и что BRCA1-ассоциированные опухоли часто содержат некоторую долю злокачественных клеток с сохранённой функцией BRCA1.

Интересным фрагментом нашего исследования стал анализ новых разновидностей BRCA1-ассоциированных опухолей. Частота наследственных повреждений BRCA1 среди пациентов с раком желудка оказалась достаточно высокой: в группе из 65 больных было обнаружено 2 случая (3%) носительства мутации. В обоих случаях в опухоли наблюдалась потеря аллеля дикого типа, что подтверждает BRCA1-зависимый характер новообразований у этих больных.

Обнаруженная частота мутаций BRCA1 при РЖ (3%) сопоставима с таковой при РМЖ (4.6%), что позволяет включить опухоли желудка в спектр BRCA1-опосредованных заболеваний и указывает на необходимость генетического тестирования при РЖ. С учётом результатов исследований, выполненных при BRCA1-ассоциированном РМЖ (Byrski et al., 2010), можно предположить высокую чувствительность BRCA1-ассоциированного рака желудка к цисплатину в монорежиме и PARP-ингибиторам.

Карциносаркома молочной железы является редко встречающейся опухолью. В литературе описаны единичные BRCA1-ассоциированные случаи редких гистологических типов РМЖ. Например, Ashida et al., 2000, описал случай медуллярной карциномы молочной железы с хрящевой метаплазией (признаки наличия бифазности строения) и низкой степенью дифференцировки (G3) у больной 34 лет с отсутствием семейного анамнеза (Ashida et al., 2000). Опухоль размером 1.5 см характеризовалась положительным статусом ER, а экспрессия PR и HER2 была негативной. Нами представлен

случай карциносаркомы, которая при иммуногистохимическом исследовании демонстрировала трижды негативный статус ER, PR, HER2. Важно, что в этой опухоли была обнаружена биаллельная инактивации гена BRCA1.

Помимо этого, нами описан случай BRCA1-ассоциированного карциноида лёгкого у носительницы мутации в гене BRCA1, который возник через 8 месяцев после окончания цитостатической терапии по поводу РЯ. Это первое наблюдение в мире BRCA1-ассоциированной нейроэндокринной опухоли лёгкого.

Тест на потерю оставшегося аллеля BRCA1 представляется эффективным методом выявления принадлежности опухоли к BRCA1-синдрому. Важно, что установление BRCA1-зависимой природы новообразования позволяет использовать дополнительные опции в выборе лекарственной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Иммуногистохимические характеристики BRCA1-ассоциированного рака молочной железы отличаются от спорадических опухолей отсутствием экспрессии ER (13/15 (87%) против 88/225 (39%), $p = 0.0005$), PR (12/15 (80%) против 105/225 (47%), $p = 0.0154$) и HER2 (12/15 (80%) против 57/225 (25%), $p = 0.0001$). Карциномы молочной железы, возникающие у носительниц мутаций в гене BRCA1, характеризуются неспецифическим (дуктальным) гистологическим типом (100% наблюдений) и низкой степенью дифференцировки (67% случаев).

2. Каждый пятый случай рака яичника (РЯ) связан с носительством мутации в гене BRCA1 (29/158, 18%). Пациентки с BRCA1-ассоциированным раком яичника характеризуются более молодым возрастом на момент постановки диагноза по сравнению со спорадическими новообразованиями (51 год (диапазон значений: 32 - 74 года; $n = 29$) против 57 лет (диапазон значений: 19 - 80 лет; $n=129$); $p = 0.005$). Во всех случаях BRCA1-ассоциированные опухоли

яичника были представлены серозными карциномами высокой степени злокачественности.

3. Неoadьювантная химиотерапия в группе BRCA1-ассоциированных карцином яичника сопровождается значительно более высокой частотой умеренных и выраженных патологических ответов первичной опухоли по сравнению с ненаследственными опухолями (25/29 (86.2%) против 65/122 (53.3%), $p = 0.0013$).

4. Определение патоморфологического регресса метастазов сальника после неoadьювантной химиотерапии в группе BRCA1-ассоциированных РЯ обладает прогностической значимостью. Длительность бесплатинового интервала у больных РЯ с минимальной степенью ответа (степень регресса 1) значительно ниже по сравнению с группой умеренного или выраженного ответа (2+3) (2.8 мес. (диапазон значений: 1 – 12.4 мес.; $n = 4$) против 18.6 мес. (диапазон значений: 3.8 – 52.5 мес.; $n = 10$), $p = 0.024$).

5. Соматическая утрата оставшегося аллеля гена BRCA1 установлена в 17/23 (74%) хемонаивных BRCA1-ассоциированных РЯ, что объясняет их чувствительность к платиносодержащей терапии.

6. Неoadьювантная химиотерапия рака яичника зачастую сопровождается восстановлением функции гена BRCA1: реверсия статуса потери гетерозиготности наблюдалась в 11/17 (65%) случаев, что можно объяснить быстрой экспансией предсуществующих BRCA1-профицитных опухолевых клонов. Это явление объясняет низкую частоту полных морфологических регрессов РЯ, а также высокий риск рецидива заболевания.

7. Выполнение теста на соматическую потерю гетерозиготности для опухолей, которые возникли у носительниц мутаций в гене BRCA1, но при этом не считаются частью BRCA1-ассоциированного синдрома, выявило утрату нормальной копии данного гена в 2 случаях опухолей желудка, 1 наблюдении карциноида лёгкого и 1 случае карциносаркомы молочной железы. Таким образом, тест на потерю гетерозиготности оставшегося аллеля

BRCA1 является эффективным способом выявления причастности наследственных мутаций в гене BRCA1 к патогенезу тех или иных новообразований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Решение о целесообразности BRCA1-тестирования должно приниматься не только на основе клинических признаков наследственного рака (наличие семейного онкологического анамнеза, молодой возраст пациентки и т.д.), но и по результатам морфологического исследования опухоли. В частности, высокая частота мутаций в гене BRCA1 наблюдается при трижды-негативном раке молочной железы, а также у пациенток с серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности.

2. Рекомендуется определение патоморфологического регресса метастазов большого сальника после неоадьювантной химиотерапии BRCA1- ассоциированных опухолей яичника, т.к. наличие умеренного и выраженного ответа ассоциируется с наилучшими показателями продолжительности бесплатинового интервала.

3. При возникновении редких разновидностей новообразований у носителей мутаций в гене BRCA1 рекомендован анализ опухолевой ткани на предмет соматической утраты оставшегося аллеля. Этот тест помогает установить причастность BRCA1-гетерозиготности к патогенезу изучаемой опухоли и обосновать целесообразность назначения BRCA1-специфической терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Suspitsin E., Sokolenko A., Voskresenskiy D., Ivantsov A., Shelehova K., Klimashevskiy V., Matsko D., Semiglazov V., Imyanitov E. Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the breast in BRCA1 carrier // Breast Cancer. – 2011. –Vol.18(2). – P. 137-140.**

2. Суспицын Е., Соколенко А., Воскресенский Д., Иванцов А.,

Шелехова К., Климашевский В., Мацко Д., Семиглазов В., Имянитов Е. Смешанная эпителиально-мезенхимальная метапластическая карцинома молочной железы у носительницы мутации в гене BRCA1 // Вопросы онкологии. Приложение. Тезисы 5-й Российской конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения - 2009». – Санкт-Петербург, 17 апреля 2009 г.– 2009.– Т. 55.– № 2.– С. 34.

3. Волков Н., Проценко С., Суспицын Е., Иванцов А., Имянитов Е., Моисеенко В. Поиск молекулярных маркеров чувствительности рака желудка к стандартной химиотерапии // VII съезд онкологов России: сборник материалов. Лекарственная терапия. – Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологии», 2009. – Т. I. – С. 152-153.

4. Суспицын Е., Соколенко А., Воскресенский Д., Иванцов А., Шелехова К., Климашевский В., Мацко Д., Семиглазов В., Имянитов Е. Смешанная эпителиально-мезенхимальная метапластическая карцинома молочной железы у носительницы мутации в гене BRCA1 // Сборник материалов. Научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» // VII съезд онкологов России, 29-30 октября 2009 г. Том I. – Москва, 2009.– С. 245.

5. Sokolenko A., Iyevleva A., Preobrazhenskaya E., Mitiushkina N., Abysheva S., Suspitsin E., Kuligina E., Gorodnova T., Pfeifer W., Togo A., Turkevich E., Ivantsov A., Voskresenskiy D., Dolmatov G., Bit-Sava E., Matsko D., Semiglazov V., Fichtner I., Larionov A., Kuznetsov S., Antoniou A., Imyanitev E. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 130(12). – P. 2867-2873.

6. Moiseyenko V., Volkov N., Suspistin E., Yanus G., Iyevleva A., Kuligina E., Togo A., Kornilov A., Ivantsov A., Imyanitev E.

Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // Med. Oncol. – 2013. – Vol. 30(2). – P. 545.

7. Семиглазова Т., Клименко В., Филатова Л., Чубенко В., Криворотько П., Иванов В., Туркевич Е., Иванцов А., Новиков С., Семиглазов В., Донских Р., Моисеенко Ф., Бусько Е., Брянцева Ж., Осипов М., Гершанович М., Имянитов Е., Семиглазов В. Маркеры эффективности предоперационной таксаносодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 363-367.

8. Семиглазова Т., Клименко В., Иевлева А., Филатова Л., Чубенко В., Криворотько П., Иванов В., Яцук О., Зайцева О., Соколенко А., Туркевич Е., Иванцов А., Новиков С., Семиглазов В., Донских Р., Бусько Е., Брянцева Ж., Осипов М., Гершанович М., Имянитов Е., Семиглазов В. Мутация 5382insC в гене BRCA1 – новый маркер эффективности таксаносодержащей неоадьювантной химиотерапии местно-распространённого рака молочной железы? // Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов, 11-13 сентября 2013 г, Санкт-Петербург. Онкология XXI века: от научных исследований – в клиническую практику // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59(приложение). – № 3. – С. 123-124.

9. Семиглазова Т., Клименко В., Филатова Л., Криворотько П., Чубенко В., Иванов В., Туркевич Е., Иванцов А., Новиков С., Семиглазов В., Мельник Л., Донских Р., Гершанович М., Имянитов Е., Семиглазов В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространённого рака молочной железы // Онкология 21 века: от научных исследований в клиническую практику. – Материалы 8 Всероссийского съезда онкологов. Т. I. – СПб, 2013. – С. 328-329.

10. Семиглазова Т., Клименко В., Филатова Л., Криворотько П., Иванов В., Туркевич Е., Иванцов А., Новиков С., Семиглазов В., Донских Р., Бусько Е., Брянцева Ж., Осипов М., Гершанович М., Имянитов Е., Семиглазов В. Роль молекулярных маркеров в оценке

результатов исследования» Таксаны в комбинации с антрациклинами (ТАС) и без антрациклинов (ТС) в неoadъювантном лечении больных местно-распространённым раком молочной железы // Тезисы III конференции общества специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы 28-29 октября 2013. – Москва, 2013. – С. 64-65.

11. Sokolenko A., Bulanova D., Iyevleva A., Preobrazhenskaya E., Ivantsov A., Kuligina E., Mitiushkina N., Dixon J., Larionov A., Kuznetsov S., Imyanitov E. High prevalence of GPRC5A germline mutations in BRCA1-mutant breast cancer patients // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 134(10). – P. 2352-2358.

12. Pfeifer W., Sokolenko A., Potapova O., Bessonov A., Ivantsov A., Laptiev S., Zaitseva O., Yatsuk O., Matsko D., Semiglazova T., Togo A., Imyanitov E. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers // Breast Cancer Res. Treat. – 2014. – Vol. 148(3). – P. 675-683.

13. Suspitsin E., Yanus G., Sokolenko A., Yatsuk O., Zaitseva O., Bessonov A., Ivantsov A., Heinstein V., Klimashevskiy V., Togo A., Imyanitov E. Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele // Med. Oncol. – 2014. – Vol. 31(2). – P. 828.

14. Патент на изобретение № 2522501. Способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы Соколенко А., Иевлева А., Преображенская Е., Митюшкина Н., Абышева С., Суспицын Е., Кулигина Е., Иванцов А., Того А., Имянитов Е.

15. Иванцов А., Клещёв М. Воспроизводимость результатов патоморфологических исследований в клинике // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 78-81.

16. Moiseyenko V., Dolmatov G., Moiseyenko F., Ivantsov A.,

Volkov N., Chubenko V., Abduloeva N., Bogdanov A., Sokolenko A., Imyanitov E. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation // Med. Oncol. – 2015. – Vol. 32(4). – P. 89.

17. Gorodnova T., Sokolenko A., Ivantsov A., Iyevleva A., Suspitsin E., Aleksakhina S., Yanus G., Togo A., Maximov S., Imyanitov E. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 369(2). – P. 363-367.

18. Иванцов А., Клещёв М., Ивко О., Митюшкина Н., Иевлева А., Кулигина Е., Имянитов Е. Особенности подготовки опухолевого материала для молекулярно-генетического анализа // Вопросы онкологии. – 2016. – №2. – С. 351-354.

19. Sokolenko A., Volkov N., Preobrazhenskaya E., Suspitsin E., Garifullina A., Ivantsov A., Togo A., Imyanitov E. Evidence for a pathogenic role of BRCA1 L1705P and W1837X germ-line mutations // Mol. Biol. Rep. – 2016. – Vol. 43(5). – P. 335-338.

20. Городнова Т., Иванцов А., Клещев М., Соколенко А., Котив Х., Берлев И., Имянитов Е. Патоморфологические критерии ответа BRCA-позитивного рака яичников на лечение // II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016». Сборник тезисов. – М., 2016. – С. 198.

21. Иевлева А., Городнова Т., Иванцов А., Клещёв М., Савоневич Е., Соколенко А. Влияние неoadъювантной цитотоксической терапии на соматический статус гена BRCA1 в brca-зависимых опухолях яичника: аккумуляция клеток с восстановлением функции гена как возможный механизм вторичной резистентности II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016». Сборник тезисов. – М., 2016. – С. 341.

22. Иванцов А., Клещёв М., Аванесян А., Соколенко А. Патоморфологическая оценка атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных раком яичника и раком молочной

железы с наследственными мутациями в генах BRCA 1/2 II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016». Сборник тезисов. – М., 2016. – С. 389.

23. Kuligina E., Gorodnova T., Sokolenko A., Ivantsov A., Iyevleva A., Imyanitov E. Accumulation of tumor cells with retained heterozygous BRCA1 status during platinum therapy: A probable mechanism of attenuation of tumor response in BRCA1-driven ovarian cancer // *Cancer Research*. – Vol. 76(14 Supplement). – P. 2928.

24. Ivantsov A., Kleshchov M., Avanesyan A., Shelekhova K., Shcherbakov A., Imyanitov E., Sokolenko A. Gastric atrophy in breast and ovarian cancer patients carrying BRCA1 germline mutation // *Virchows Arch*. – 2016. – Vol. 469(suppl 1). – S. 155-156.

25. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Соколенко А. Гистопатологическое определение регресса опухоли после неoadъювантной химиотерапии в серозных карциномах яичника high grade с наследственной мутацией генов BRCA1/2 // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – №4 (спецвыпуск 1). – С. 257-258.

26. Иванцов А. Преаналитический этап молекулярных исследований (особенности подготовки опухолевого материала) // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – №4 (спецвыпуск 1). – С. 210.

27. Sokolenko A., Savonevich E., Ivantsov A., Raskin G., Kuligina E., Gorodnova T., Preobrazhenskaya E., Kleshchov M., Tyurin V., Mukhina M., Kotiv K., Shulga A., Kuznetsov S., Berlev I., Imyanitov E. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Lett*. – 2017. – Vol. 397.- p. 127-132.

28. Иванцов А., Клещёв М., Соколенко А., Городнова Т., Рогачев М., Консантинова А., Имянитов Е., Шелехова К. Морфологические особенности BRCA-ассоциированных опухолей: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 2017. – 52 с.

29. Клещёв М., Иванцов А. Основные иммуногистохимические маркеры, используемые в онкоморфологических исследованиях // Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича/ А.Н. Стуков и коллектив авторов / Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. – СПб.: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 375-386.

30. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Соколенко А. Морфологические особенности BRCA1/2-ассоциированных опухолей яичников и молочной железы // Вопросы организации патологоанатомической работы в мирное и военное время: сб. научн. тр. Всероссийской конференции, посвященной 75-летию Центральной патологоанатомической лаборатории МО РФ ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия, 21 апр. 2017. – СПб.: ВМедА, 2017. – С. 46-50.

31. Котив Х., Городнова Т., Иванцов А., Ивлева А., Алексахина С., Манихас Г., Лисянская А., Саломатов Р., Шушания М., Бороденко М., Роман Л., Михайлюк Г., Михеева О., Григорьева Т., Берлев И., Имянитов Е., Соколенко А. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16(6). – С. 31-40.

32. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Имянитов Е., Соколенко А. Выраженный характер морфологического регресса наследственных опухолей яичника в ответ на неоадьювантную химиотерапию // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. – М.: Группа МДВ, 2017. – С. 118-119.

33. Котив Х., Иванцов А., Соколенко А. Использование комбинации цисплатина и митомицина для неоадьювантной терапии пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии. Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук; Томский государственный университет. – Изд.: Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск), 2017. – С. 70-71.

34. Котив Х., Городнова Т., Соколенко А., Иванцов А., Манихас Г., Лисянская А., Михеева О., Григорьева Т., Михайлюк Г., Берлев И., Имянитов Е. Сравнение эффективности стандартной схемы неoadъювантной химиотерапии со схемой цисплатин и митомицин у больных BRCA-ассоциированным раком яичника // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «БЕЛЫЕ НОЧИ 2017» 23–25 июня 2017. г. Санкт-Петербург. – С. 151-152.

35. Ivantsov A., Kleshchov M., Gorodnova T., Shelekhova K., Imyanitov E., Sokolenko A. Histopathological regress of serous ovarian carcinomas high-grade carrying BRCA germline mutation after neoadjuvant treatment // Virchows Arch. – 2017. – Vol. 471(Suppl 1). – S91.

36. Imyanitov E., Savonevich E., Ivantsov A., Raskin G., Kuligina E., Gorodnova T., Preobrazhenskaya E., Kleshchov M., Tiurin V., Togo A., Sokolenko A. Somatic loss of the wild-type BRCA1 allele is not necessarily the first event in the pathogenesis of hereditary ovarian cancer: Implications for novel mechanism of acquired platinum resistance // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28(Suppl. 5). – P. 582-583.

37. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Котив Х., Соколенко А. BRCA-ассоциированный карциноид лёгкого (описание клинического случая) // Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека: сб. научн. тр. Всероссийской конференции с международным участием, седьмые научные чтения, посвященные памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора Олега Константиновича Хмельницкого, г. Санкт-Петербург, Россия, 13 окт. 2017. – СПб, 2017. – С. 62-64.

38. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Соколенко А., Котив Х., Амелина И., Михнин А., Урманчеева А., Берлев И.,

Имянитов Е. Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид лёгкого // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17(1). – С. 99-103.

39. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Котив Х., Имянитов Е., Соколенко А. Прогностическое значение оценки морфологического регресса метастазов наследственных опухолей яичника в большой сальник после неoadьювантной химиотерапии // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 39-42.

40. Иванцов А., Клещёв М., Кулигина Е. Морфологическая диагностика опухолей: сдвиг в сторону молекулярно-генетического анализа // Природа. – 2018. – № 6. – С. 32-36.

41. Кулигина Е., Соколенко А., Бизин И., Романько А., Анисимова М., Иванцов А., Имянитов Е. Поиск недостающих генетических детерминант наследственного рака молочной железы с помощью полноэкзомного секвенирования: способы оценки патогенности и алгоритмы селекции кандидатных вариантов // Вопросы онкологии. – 2018. – № 3. – С. 310-318.

42. Городнова Т., Котив Х., Петрик С., Соколенко А., Иванцов А., Гусейнов К., Ибрагимов З., Мешкова И., Некрасова Е., Сидорук А., Смирнова О., Бондарев Н., Лавринович О., Микая Н., Ульрих Е., Урманчеева А., Имянитов Е., Карачун А., Беляев А., Берлев И. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет // Вопросы онкологии. – 2018. – № 3. – С. 353-365.

43. Городнова Т., Соколенко А., Иванцов А., Котив Х., Яковлева М., Михеева О., Михайлюк Г., Лисянская А., Гусейнов К., Некрасова Е., Смирнова О., Сидорук А., Бондарев Н., Матвеева Н., Мешкова И., Микая Н., Петрик С., Манихас Г., Проценко С., Берлев И., Беляев А., Имянитов Е. Системная терапия распространенного рака яичников у носительниц

мутаций в гене BRCA1 - новые лечебные подходы: результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования // Фарматека. – 2018. – № 7. – С. 57-63.

44. Gorodnova T., Kotiv K., Ivantsov A., Mikheyeva O., Mikhailiuk G., Lisyanskaya A., Mikaya N., Guseynov K., Bondarev N., Matveyeva N., Nekrasova E., Sidoruk A., Roman L., Manikhas G., Belyaev A., Sokolenko A., Berlev I., Imyanitov E. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer // Int. J. Gyn. Cancer. – 2018. – Vol. 28(8). – P. 1498–1506.

45. Yanus G., Akhapkina T., Ivantsov A., Preobrazhenskaya E., Aleksakhina S., Bizin I., Sokolenko A., Mitiushkina N., Kuligina E., Suspitsin E., Venina A., Holmatov M., Zaitseva O., Yatsuk O., Pashkov D., Belyaev A., Togo A., Imyanitov E., Iyevleva A. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies // Clin. Genet. – 2018. – Vol. 93(5). – P. 1015-1021.

46. Raskin G., Ivantsov A., Kleschov M., Avanesyan A., Imyanitov E., Sokolenko A. Evaluation of gastric atrophy in BRCA1 germ-line mutation carriers and non-carriers // Virchows Arch. – 2018. – Vol. 473(Suppl 1). – S294.

47. Иванцов А. Морфологическая оценка ответа опухолей на терапию // В поисках моделей персонализированной медицины. Сборник научных трудов V Международной конференции «ПОСТГЕНОМ'2018». 29 октября – 2 ноября 2018. – Казань: Издательство Казан. ун-та, 2018. – С. 258.

48. Иванцов А. Патоморфология и молекулярная диагностика: критический взгляд // Практическая онкология. – 2018. – №3. – С. 236-247.

49. Иванцов А., Насыров Р., Имянитов Е., Соколенко А. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8(№3s1). – С. 90-95.

50. Ivantsov A. Pathological response of ovarian cancer to neoadjuvant chemotherapy // Chin. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 7(6). – P. 59.

51. Gorodnova T., Sokolenko A., Ni V., Ivantsov A., Kotiv K., Petrik S., Amelina I., Berlev I., Imyanitov E. BRCA1-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy // Int. J. Gyn. Cancer. – 2019. – pii: ijgc-2018-000175.