

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *BRCA2* И *CHEK2*

А.В. Кубышкин, Г.М. Салиева\*, И.И. Фомочкина, А.В. Камышева

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь

## A CLINICAL CASE OF OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN *BRCA2* AND *CHEK2* GENES

A.V. Kubyshkin, G.M. Salieva\*, I.I. Fomochkina, A.V. Kamysheva

Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

\*E-mail: [gyuzelsalieva@gmail.com](mailto:gyuzelsalieva@gmail.com)

### Аннотация

В статье описан редкий клинический случай рака яичников, ассоциированного с герминальными мутациями в генах *BRCA2* и *CHEK2*. В течение трех лет осуществлялся контроль течения заболевания у пациентки, которая получала различные виды лечения, включая хирургическое, лекарственную противоопухолевую терапию в различных режимах, а также поддерживающее таргетное лечение. В статье обсуждается вероятность отрицательного влияния выявленной *CHEK2*-мутации на эффективность терапии.

**Ключевые слова:** рак яичников, герминальные мутации, *BRCA2*, *CHEK2*, PARP-ингибиторы.

### Abstract

The article describes a rare clinical case of ovarian cancer associated with germline mutations in *BRCA2* and *CHEK2* genes. For three years, the researchers monitored dynamics of the disease in a patient who received various types of treatment, including surgical and medicamentous one in various schemes, as well as the supportive targeted therapy. The authors assume a possible negative impact of the identified *CHEK2* mutation at the prescribed treatment.

**Keywords:** ovarian cancer, germline mutations, *BRCA2*, *CHEK2*, PARP inhibitors.

**Ссылка для цитирования:** Кубышкин А.В., Салиева Г.М., Фомочкина И.И., Камышева А.В. Клинический случай рака яичников, ассоциированного с мутациями в генах *BRCA2* и *CHEK2*. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 4: 95–98.

### Введение

Рак яичников (РЯ), как и большинство новообразований, характеризуется гетерогенностью этиологических и патогенетических факторов. В канцерогенезе РЯ принимает участие множество эндогенных и экзогенных факторов, таких как аномалии репродуктивной функции, менструации, применение различных методов контрацепции, однако критическим значением обладает наследственная предрасположенность [1].

Большинство случаев наследственного РЯ связаны с герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые характеризуются высокой пенетрантностью и наследуются по аутосомно-доминантному типу [2]. Эти гены являются классическими представителями группы генов – супрессоров опухолевого роста, которые принимают участие в поддержании целостности и стабильности генома вследствие участия в контроле клеточного цикла, апоптоза и репарации двухцепочечных разрывов ДНК [3].

На сегодняшний день проведение молекулярно-генетических исследований с целью выявления патогенных полиморфизмов *BRCA1* и *BRCA2* как обязательный диагностический этап при РЯ внедрено в практику врачей-онкологов практически повсеместно. Согласно международным и российским рекомендациям, генетическое тестирование показано к проведению у всех женщин

с РЯ на начальном этапе, однако эта необходимость подчеркивается наличиемотягощенной наследственности (рак молочной, поджелудочной, предстательной желез и РЯ у родственников первой-второй линии родства) и первично-множественных злокачественных новообразований (ЗНО) [4]. Выявление мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* играет важную прогностическую роль и влияет на выбор тактики лечения РЯ. Так, известно, что *BRCA*-ассоциированные опухоли демонстрируют повышенную чувствительность к агентам платины, что необходимо учитывать при выборе лекарственной противоопухолевой терапии [5].

В качестве таргетной терапии *BRCA*-положительных опухолей рекомендованы препараты из группы ингибиторов белков семейства PARP (poly (ADP-ribose) polymerase), которые принимают участие в компенсаторной активации других путей репарации ДНК, препятствуя таким образом апоптозу *BRCA*-дефицитных клеток [6]. Наиболее широко используемым PARP-ингибитором является препарат олапариб, назначение которого показало эффективность в 63% случаев [7].

Сегодня также активно изучается вклад других супрессоров опухолевого роста в развитие РЯ, таких как *RAD5*, *NBS1*, *CHEK2*, *MHS1*, *BARD1*, *PALB2* и др. [8]. Случаи РЯ, ассоциированного с этими мутациями, являются относительно редкими, поэтому не-

Протокол иммуногистохимического исследования операционного материала

Маркер	Описание реакции	Маркер	Описание реакции
CK7	Позитивная реакция	CDX2	Негативная реакция
CK20	Негативная реакция	ER	Очаговая слабопозитивная реакция
Vimentin	Негативная реакция	PR	Негативная реакция
WT1	Позитивная реакция	p53	Ядерная неравномерная экспрессия Wild type
Заключение	Гистологическая структура и иммунофенотип опухолевой ткани соответствуют серозной аденокарциноме яичников высокой степени злокачественности		

обходимо изучать особенности каждого отдельного случая.

В частности, все больше обращает на себя внимание роль полиморфизмов гена *CHEK2* в патогенезе РЯ / рака молочной железы (РМЖ). Наиболее распространенными среди славянского этноса являются мутации *CHEK2* с.1100delC, с.444+1G>A, с.470T>C. Однако в то время как первые два полиморфизма характеризуются средней пенетрантностью, выявленная у исследуемой пациентки мутация *CHEK2*с.470T>C является низкопенетрантной, и до сегодняшнего дня не существует единой точки зрения на ее значение в повышении риска развития РЯ/РМЖ [9].

### Клинический случай

Пациентка Л., 1962 г.р. (на момент установления диагноза 58 лет), обратилась к участковому терапевту в августе 2020 г. с жалобами на продолжительный непродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, периодической возникающие головные боли. Считает себя больной с июня 2020 г., когда впервые появились указанные жалобы.

В клинических анализах при обследовании: лейкоциты –  $11.2 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – 98 г/л, в остальном – без особенностей.

Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (КТ ОГК, ОБП, ОМТ) с внутривенным контрастированием в сентябре 2020 г.: отмечается наличие гидроторакса справа до 72 мм толщиной. В брюшной полости и в малом тазу (межпелтально, в окологепаточном пространстве, вокруг селезенки, матки, мочевого пузыря) отмечается скопление жидкостного содержимого, после внутривенного усиления на фоне жидкости в малом тазу отмечается неоднородное накопление контрастного препарата стенкой матки.

Из анамнеза установлено наличие рака молочной железы у бабушки и тети по материнской линии. Также выявлено увеличение концентрации онкомаркеров от 04.09.2020 г.: СА125 – 98.6 Ед/л, Не4 – 201.5 пмоль/л (референтные значения:  $\leq 35$  Ед/мл и  $\leq 140$  пмоль/л соответственно); проведена оценка индивидуального риска развития рака яичников с помощью индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm): 71.4%, что соответствует высокому риску для женщин в постменопаузальном периоде.

Пациентка обратилась в онкологическое отделение клиники «Генезис» (г. Симферополь, Республика Крым) с целью решения вопроса о дальнейшей диагностической и лечебной тактике. При обращении функцио-

нальный статус был оценен по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) в 2 балла.

В сентябре 2020 г. проведена циторедуктивная операция: тубовариэктомия, резекция большого сальника. Интраоперационно обнаружен асцит до 2000 мл, карциноматоз, внутрибрюшная лимфаденопатия. По результатам прижизненного гистологического исследования операционного материала во всех стеклах левого и правого яичников определяется серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности G3 с очагами некроза. Данные иммуногистохимического исследования представлены в табл. 1.

При проведении молекулярно-генетического исследования операционного материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора для выявления мутаций при РМЖ/РЯ, включающего полиморфизмы *BRCA1*с.185delAG, с.2080delA, с.300A>G, с.3819delGTAAA, с.3875delGTCT, с.4153delA, с.5382InsC; *BRCA2* с.6174delT, у пациентки была выявлена мутация *BRCA2* с.6174delT.

Таким образом, установлен диагноз: «рак яичников Т3N1M1, IVA стадия по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)».

С учетом распространенности процесса, функционального статуса пациентки, а также выявления *BRCA2*-мутации были назначены курсы полихимиотерапии (ПХТ) с платиносодержащими агентами. Уровень онкомаркеров до начала лечения составил: СА 125 – 296.8 Ед/л, Не4 – 322.5 пмоль/л.

В период с 01.10.2020 г. по 17.02.2021 г. в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению рака яичников проведено шесть курсов ПХТ в режиме: карбоплатин АUC5, паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, бевацизумаб 7.5 мг/кг. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика общего состояния пациентки: функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 1 баллу, уменьшилась одышка. Сохранились жалобы на общую слабость; уровень гемоглобина колебался в пределах от 87 до 105 г/л, купирование анемии осуществлялось с помощью препаратов железа и фолиевой кислоты. Помимо этого имела место алопеция, отмечены эпизоды лейкопении первой-второй степени, по поводу которых были назначены препараты из группы колониестимулирующих факторов.

Контрольная КТ ОГК, ОБП, ОМТ в феврале 2021 г.: свободная жидкость в плевральной и брюшной полостях, очаги по брюшине не визуализируются. Концентрация онкомаркеров по окончании шестого курса составила: СА 125 – 29.8 Ед/л, Не4 – 50.6 пмоль/л.

В апреле–мае 2021 г. перенесла внегоспитальную пневмонию, вызванную вирусом COVID-19, тяжелой

степени, осложненную тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии, с длительным периодом реабилитации до августа 2021 г. В течение этого периода рекомендованный режим контроля течения заболевания с использованием визуализирующих и клинико-лабораторных методов обследования каждые три месяца был нарушен.

При проведении контрольной КТ ОГК, ОБП, ОМТ в августе 2022 г. данных о прогрессировании РЯ не было обнаружено; уровни онкомаркеров также не указывали на продолжение процесса: СА 125 – 27.1 Ед/л, Не4 – 49.1 пмоль/л.

С ноября 2021 г. отмечала усилившуюся общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При проведении осмотра функциональное состояние соответствовало 1 баллу по шкале ECOG; в общеклинических исследованиях отмечалось снижение концентрации гемоглобина до 99 г/л, в остальном – без особенностей. Контрольное исследование от 23.11.2021 г. показало рост уровней онкомаркеров: СА 125 – 298.7 Ед/л, Не4 – 498.6 пмоль/л. По результатам КТ ОГК, ОБП, ОМТ от 06.12.2021 г.: отрицательная динамика в виде появления очагов карциноматоза брюшины с вовлечением стенок толстой, тонкой кишки; гепатоспленомегалия; асцит. Таким образом, был зафиксирован первый платиночувствительный рецидив РЯ. Безрецидивный интервал составил 10 месяцев.

С учетом наличия наследственного анамнеза и эффективности противоопухолевой лекарственной терапии с включением платиносодержащих агентов проведена ПЦР ДНК, выделенной из лейкоцитов пациентки, с использованием расширенной панели мутаций: *BRCA1* (с.5382insC, с.181T>G, с.5251C>T, с.4035delA, с.5161C>T, с.4675G>A, с.185delAG, с.3700\_3704del, с.2080delA), *BRCA2* (с.3749dupA, с.6174DelT), *CHEK2* (с.470T>C, с.1100delC, с.444+1G>A, с.893\_897del), *PALB2* (с.1592delT). В результате молекулярно-генетического исследования подтвердилась герминальная природа мутации *BRCA2* с.6174delT, а также выявлена еще одна мутация – *CHEK2* с.470T>C.

С 20.12.2021 по 25.04.2022 г. пациентка прошла шесть курсов ПХТ в режиме: карбоплатин АUC5 и паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>. На фоне проводимого лечения отмечались эпизоды нейтропении легкой степени, купировавшиеся без дополнительной коррекции лекарственными препаратами. По завершении лечения был достигнут ответ: СА 125 – 20.1 Ед/л, Не4 – 38.1 пмоль/л. На контрольной КТ новые очаги по брюшине не визуализируются, асцит разрешился.

С учетом выявленной *BRCA2*-мутации в мае 2022 г. назначена поддерживающая терапия препаратом из группы PARP-ингибиторов – олапарибом 800 мг в сутки. На фоне терапии пациентка выраженных нежелательных явлений не отмечала, переносила лечение удовлетворительно.

КТ ОГК, ОБП, ОМТ от 17.08.2022 г.: убедительных данных за продолжение болезни нет; минимальный правосторонний гидроторакс; гиподенсное образование по заднему контуру тела матки. МРТ ОБП, ОМТ от 19.08.2022 г.: объемное образование задней стенки шейки матки с явлениями регионарной лимфаденопатии. В сентябре 2022 г. вновь зафиксирован рост онкомаркеров: СА 125 – 346.7 Ед/л, Не4 – 537.9 пмоль/л.

Пациентка была представлена на онкологический консилиум, по результатам которого рекомендовано хирургическое лечение с выбором дальнейшей тактики по результатам гистологического исследования.

В сентябре 2022 г. проведена диагностическая лапаротомия. При ревизии в малом тазу выявлена свободная жидкость – асцит объемом до 2000 мл (эвакуирован). Брюшина малого таза, боковых фланков, капсулы печени, брыжейки тонкой и толстой кишки была покрыта множеством белесоватых опухолевидных образований от 5 до 15 мм. Ситуация расценена как карциноматоз. Выполнена биопсия брюшины малого таза. По результатам прижизненного гистологического исследования биоптатов установлена морфологическая картина, соответствующая инвазивному имплантату серозной карциномы high grade в брюшину. Таким образом, констатирован второй рецидив, платинорезистентный. Безрецидивный интервал составил пять месяцев.

С сентября 2022 г. по февраль 2023 г. проведено семь курсов ПХТ в режиме: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> и бевацизумаб 15 мг/кг. Лечение сопровождалось умеренной нейтропенией и анемией легкой степени тяжести. При промежуточном контроле наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня онкомаркеров. Однако при контроле по окончании седьмого курса в феврале 2023 г. зафиксирована отрицательная динамика по данным клинико-инструментальных методов исследования: появление новых очагов по брюшине по данным КТ и рост онкомаркеров.

С учетом того что на момент прогрессирования с последнего введения платиносодержащих препаратов прошло более 10 месяцев, назначен режим ПХТ: доксорубин 30–50 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АUC 5–6 в первый день. С 02.03.2023 г. по настоящее время проводится ПХТ в указанном режиме каждый 21 день. На фоне проводимого лечения сохраняются жалобы на общую слабость; из нежелательных явлений наиболее значимыми являются угнетение гемопоэза в виде эпизодов панцитопении, снижение фракции выброса на семь единиц при контроле эхокардиографии через три месяца после начала лечения.

При промежуточном контроле эффективности лечения по данным КТ – стабилизация процесса; онкомаркеры в июне 2023 г. снизились более чем в два раза от исходных значений: СА 125 – 104.5 Ед/л, Не4 – 217.2 пмоль/л. Планируется продолжение курсов ПХТ до полной стабилизации процесса с представлением пациентки на онкологический консилиум с целью решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Выявление мутаций у пациентки с РЯ и отягощенной наследственностью по РМЖ – показание для проведения генетического скрининга у родственников, поэтому ближайшим родственникам пациентки было рекомендовано прохождение молекулярно-генетического исследования на предмет наличия тех же мутаций. В случае установления факта носительства мутации им будет предложен ряд скрининговых и превентивных мероприятий с учетом типа мутации, пола и возраста.

## Заключение

Молекулярно-генетическое исследование является важнейшим диагностическим этапом для пациенток с РЯ любого возраста, особенно при наличии отягощен-

ной наследственности, которым нельзя пренебрегать при планировании лечебных манипуляций.

Выявление *BRCA*-мутаций позволяет индивидуализировать и максимально повысить эффективность проводимой терапии путем назначения платиновых агентов и *PARP*-ингибиторов. Однако положительная динамика при лечении зависит от многих факторов. Так, в продемонстрированном клиническом случае препараты платины показали свою эффективность, а применение олапариба в качестве поддерживающей терапии не позволило увеличить безрецидивный интервал. Нельзя исключить отрицательное влияние на эффективность терапии выявленной *CHEK2*-мутации, которая, вероятно, ухудшает характер течения болезни.

Пациентка подписала добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено на заседании этического комитета института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности по теме «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

### Литература

1. Карелина О.Б. и др. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3. – №3. – С. 91–96. [Karelina O.B. et al. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies // *Fundamental and clinical medicine*. – 2018. – V. 3. – No. 3. – P. 91–96. In Russian]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96.
2. Фаисханова Р.Р. и др. Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 11. – С. 3–13. [Faiskhanova R.R. et al. The hereditary ovarian cancer: role of candidate genes in disease pathogenesis // *Medical Genetics*. – 2019. – V.18. – No. 11. – P. 3–13. In Russian]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.3-13.
3. Varga D. et al. Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects // *International journal of molecular sciences*. – 2013. – V. 14. – No. 1. – P. 640–673.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian. Version 2. 2016/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2016. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf).
5. Мамедов В.А. и др. Оценка эффективности лекарственного лечения у больных раком яичников с различным статусом гена *BRCA* // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 129–30. [Mamedov V.A. et al. Evaluation of the effectiveness of drug treatment in ovarian cancer patients with different *BRCA* gene status // *Siberian Journal of Oncology*. – 2009. – No. 1. – P. 129–30. In Russian].
6. Ali A.T. Towards prevention of ovarian cancer // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2018. – No. 18. – V. 6. – P. 522–537. DOI: 10.2174/1568009618666180102103008.
7. Ledermann J.A. *PARP* inhibitors in ovarian cancer // *Ann. Oncol.* – 2016. – No. 27. – V. 1. – P. 40–44. DOI: 10.1093/annonc/mdw09.
8. Toss A. et al. Hereditary ovarian cancer: not only *BRCA1* and 2 genes // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – V. 2015. ID. 341723. DOI:10.1155/2015/341723.
9. Новикова Е.И. и др. Исследование влияния генетического варианта с.470Т>С в гене *CHEK2* на повышение риска развития рака молочной железы у населения Российской Федерации // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – № 8. – Т. 1. – С. 26–31. [Novikova E.I. et al. Studying of the effect of the genetic variant с.470Т>С in the *CHEK2* gene on increasing the risk of breast cancer in the population of the Russian Federation // *Advances in Molecular Oncology*. – 2021. – No. 8. – V. 1. – P. 26–31. In Russian]. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-26-31.