



№ 1
2024

Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки 2024, 1 (73). <https://doi.org/10.25040/ntsh>

www.mspsss.org.ua

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.13

Адреса: Львів, вул. Пекарська 69,
79010

E-mail: hrytsay0204@gmail.com

Отримано: 02. 04. 2024

Прийнято: 06.05. 2024

Опубліковано: 28.06.2024

ORCID IDs

Ірина Грицай:

<https://orcid.org/0009-0007-0751-6981>

Юлія Мазур:

<https://orcid.org/0000-0001-9319-5182>

Северин Фернеза:

<https://orcid.org/0000-0002-3974-7975>

Оксана Сулаєва:

<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Наталія Володько:

<https://orcid.org/0000-0002-4478-5554>

Конфлікт інтересів: Лабораторну частину роботи виконано за рахунок гранту лабораторії CSD.

Особистий внесок авторів:

Концепція: Наталія Володько, Ірина Грицай;

Результати дослідження: Ірина Грицай, Наталія Володько, Юлія Мазур, Северин Фернеза, Оксана Сулаєва;

Написання статті: Ірина Грицай, Наталія Володько, Юлія Мазур;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Ірина Грицай, Наталія Володько, Северин Фернеза.

Дозвіл комісії з біоетики щодо проведення досліджень: Дослідження було схвалено локальною етичною комісією Львівського регіонального онкоцентру.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2024

Оригінальні дослідження: клінічні науки

Імплементація молекулярного профілювання в діагностиці та плануванні лікування хворих на поширений рак яєчників

Ірина Грицай¹, Юлія Мазур¹, Северин Фернеза², Оксана Сулаєва³, Наталія Володько¹

¹Львівський медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Львівської міської ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Львів, Україна

³Медична лабораторія CSD (ТОВ СІ ЕС ДІ ЛАБ), Київ, Україна

Вступ. Молекулярне профілювання на основі методу секвенування наступного покоління (NGS) дозволяє провести мультигенне дослідження раку яєчників (РЯ) та отримати цінні дані для подальшого лікування та прогнозу.

Мета дослідження. Оцінити інформативність молекулярно-генетичного тестування з використанням панелі, що виявляє пошкодження генів сигнальних шляхів і системи гомологічної рекомбінації (HRR), для остаточної діагностики та визначення плану лікування пацієнток із РЯ.

Методи та матеріали. Включено 30 пацієнток із РЯ III-IV стадії. Із застосуванням методу NGS, досліджено наявність гермінальних і соматичних мутацій у 32 генах, враховуючи гени системи HRR, гени сигнальних шляхів (BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS, PIK3CA) та ген TP53.

Результати. Серед обстежених пацієнток мутаційні зміни в 23 випадках було виявлено в пухлинах (76.7%) та в 2-х випадках – у периферичній крові (6.7%). Із 25 випадків дефіцит репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRD статус) був виявлений у 14 зразках (56%), розподіляючись за морфотипом пухлини: серозна високозлоякісна карцинома (СВЗК) – 9 зразків (64.3%), ендометріоїдний рак – 3 зразки (21.4%) та світлоклітинна карцинома – 2 зразки (14.3%). Мутація TP53 виявлена в 10 випадках (40%), із них у 7 пацієнток із СВЗК (70%), натомість наявність мутації KRAS встановлено у 3-х пацієнток (12%) із морфологією ендометріоїдним раком (2 випадки, 66.7%) та СВЗК (1 випадок, 33.3%).

HRD статус корелював із високою чутливістю до платиновмісної хіміотерапії.

Висновки. Молекулярно-генетичне профілювання допомагає уточнити морфогенетичний тип РЯ, скорегувати стратегію лікування пацієнток, з огляду на що його доцільно проводити на етапах первинної діагностики поширених форм РЯ.

Ключові слова: рак яєчників, мутація, гени, молекулярне профілювання, секвенування наступного покоління.

Вступ

На підставі даних Міжнародного агентства з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer, IARC), міжурядової організації у складі Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), у рамках проекту Globocan, у 2022 році у світі було зареєстровано 324,603 нових випадків раку яєчників (РЯ) [1]. За даними Національного канцер-реєстру України (оперативні дані) у 2021 році захворюваність на РЯ становила 14.3 випадків на 100 тис. жінок, натомість смертність – 6.7 випадків на 100 тис. жінок (стандартизований показник, український стандарт) [2].

З огляду на відсутність ефективних скринінгових програм для виявлення передраків і ранніх стадій РЯ та особливості патогенезу цього типу пухлин, близько 75% випадків РЯ виявляється на пізніх стадіях. П'ятирічна виживаність пацієнок із III стадією захворювання становить лише близько 24%, із IV стадією – 4,6% [3].

Донедавна класична біопсія та визначення стадії захворювання були основними критеріями, на підставі яких формувалася стратегія лікування пацієнок із РЯ. Проте результати досліджень останніх деkad продемонстрували, що РЯ є гетерогенною групою захворювань, що відрізняються не тільки морфологічно, а й за молекулярно-генетичними параметрами пухлин.

Кожна пухлина унікальна і містить індивідуальну комбінацію генетичних порушень, які визначають її агресивність і відповідь на терапію. На основі молекулярного профілювання, визначаючи функціональну активність окремих генів, можливо виявити потенційну чутливість пухлини до певного виду системної терапії та спрогнозувати характер подальшого перебігу захворювання.

Згідно з рекомендаціями NCCN (2024), на етапі діагностики при морфологічній верифікації РЯ пацієнткам треба проводити оцінку генетичного ризику, досліджуючи спадкові (гермінальні) мутації у периферичній крові та соматичні мутації – в пухлинній тканині. Водночас рекомендації щодо тестування на наявність спадкових та соматичних мутацій навмисно достатньо широкі і дають змогу лікуючому лікарю вибирати будь-які молекулярні тести, необхідні для оцінки сімейної історії раку та індивідуальних генетичних пошкоджень у пухлині. Зокрема, вже на початковому діагностичному етапі рекомендовано проводити тестування на наявність мутацій генів BRCA1/2, дослідити втрату гетерозиготності (LOH), визначити наявність дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) за відсутності спадкових мутацій BRCA. У випадку рецидивування РЯ панель молекулярних досліджень пропонується розширити, додаючи Her2 Neu, MSI, BRAF, FRC, RET, NTRK [4].

Молекулярне тестування гістологічного матеріалу виконують методом NGS. Цей метод дає змогу сформувати цілісну картину щодо молекулярного профілю пухлин, виявляючи множинні генетичні зміни, включно із точковими мутаціями, делеціями, інсерціями, злиттям, зміною кількості копій генів, та інші структурні перебудови із високою чутливістю та специфічністю [5–9].

Молекулярне тестування проводиться на 32 генах, що належать до групи генів репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR) та генів сигнальних шляхів, а саме: AR, ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, ESR1, FANCA, FANCL, HDAC2, HOXB13, MRE11, NBN, PALB2, PPP2R2A, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11 та TP53 (в екзонах, що кодують, і межах «екзон-інтрон») і в зонах «гарячих точок» генів BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS, PIK3CA [10–13].

HRR – це група генів, які відповідають за складний процес відновлення ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. Гени, залучені в цю систему, беруть участь у відновленні серйозних пошкоджень ДНК, у тому числі дволанцюгових розривів. Така репарація відбувається шляхом залучення матеріалу гомологічної хромосоми. При мутаціях в генах системи HRR можливість відновлення дволанцюгових розривів і значних пошкоджень ДНК є обмеженою. Помилки (мутації) накопичуються, і ризик розвитку злоякісних пухлин зростає [14–17].

Водночас наявність мутацій у генах системи HRR може сенсibilізувати пухлини до платиновмісної хіміотерапії та інгібіторів полі(аденозиндифосфату [АДФ]-рибози) полімерази (PARP-інгібіторів), точкою прикладення яких є альтернативний, PARP шлях репарації ДНК, тим самим унеможливаючи відновлення пухлинної ДНК після пошкоджень, спричинених застосуванням хіміотерапевтичних середників [18–20]. Однак сьогодні не існує стандартизованого діагностичного методу визначення та оцінки HRD статусу у пацієнок із РЯ в клінічних умовах. Імплементація такого методу може допомогти оптимізувати використання цього біомаркера для селекції пацієнок для системної таргетної терапії, що допоможе індивідуалізувати підхід до лікування пацієнок із РЯ, зокрема із пізніми стадіями захворювання, та значуще підвищити ефективність застосованого лікування [3].

Матеріали та методи

Ми провели ретроспективне дослідження, у яке було включено 30 пацієнток із РЯ III-IV стадії, що перебували на стаціонарному лікуванні у ЛОРЛДЦ протягом 2019-2023 років, і дали згоду на використання клінічних даних та операційного матеріалу з дослідницькою метою.

Критерії включення: вік ≥ 18 років, патогістологічно підтверджений діагноз РЯ, наявність якісного біопсійного матеріалу та загальний стан пацієнтки, оцінений за шкалою функціонального стану згідно з Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (нормальний функціональний стан, здатність виконувати повсякденні дії без обмежень) або 1 (наявність симптомів захворювання, зберігається можливість ходити та здатність до виконання легкої роботи).

Середній вік пацієнток становив 61.3 ± 0.9 років (від 45 до 78 років). У 66.7% пацієнток ($n=20$) було встановлено статус ECOG 0, у 33.3% ($n=10$) – статус ECOG 1.

Всім пацієнткам виконано лапароскопічне стадіювання та визначення індексу перитонеального карциноматозу (index of peritoneal carcinomatosis, PCI). У 26 пацієнток (86.7%) встановлено ІІС стадію захворювання, у 4 пацієнток (13.3%) – IV стадію.

Опираючись на вищезазначені клініко-інструментальні дані, обрано таку тактику ведення пацієнток: у 17 (56.7%) випадках було виконано первинну циторедукцію, 12 (40%) пацієнток отримали 3-4 цикли платиновмісної неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) (паклітаксел +карбоплатин) з відтермінованою циторедукцією та в 1 випадку (3.3%) прийнято рішення про призначення платиновмісної поліхіміотерапії (ПХТ) без подальшого оперативного лікування. У післяопераційному періоді 29 пацієнток (96.7%) отримали курс платиновмісної ад'ювантної хіміотерапії (АХТ).

У випадку, якщо рецидив захворювання було діагностовано у межах 12 міс. після завершення лікування, пухлину вважали резистентною до призначеної ПХТ; якщо ж рецидив захворювання було зафіксовано у термін понад 12 міс. або рецидиву зареєстровано не було – чутливою до ПХТ.

Більшість зразків тканини було отримано з первинної пухлини 53.3% (16 зразків), та решта 46.7% (14 зразків) з метастатичних ділянок. За результатами гістологічного дослідження зразків пухлини виявлено такі морфотипи РЯ: у 20 (66.7%) пацієнток підтверджений діагноз серозної високозлоякісної (high grade) карциноми, у 7 (23.3%) пацієнток – ендометріїдної карциноми, у 3 (10%) пацієнток – світлоклітинної карциноми яєчників (Табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна та морфологічна характеристика пацієнток

Характеристика	Підмножинна	Кількість пацієнток ($n=30$)
ECOG статус	0	10 (33.3%)
	1	20 (66.7%)
Матеріал	Первинна пухлина	16 (53.3%)
	Метастаз	14 (46.7%)
Гістологічний підтип	Серозна високозлоякісна карцинома	20 (66.7%)
	Ендометріїдна карцинома	7 (23.3%)
	Світлоклітинна карцинома	3 (10%)
Тип досліджуваного зразку	Тканина	28 (93.3%)
	Периферична кров	2 (6.7%)
Стадія захворювання	ІІС	26 (86.7%)
	IV	4 (13.3%)
Отримане лікування	НАХТ	11 (36.7%)
	Операція	29 (96.7%)
	АХТ	29 (96.7%)
	ПХТ	1 (3.3%)

З метою молекулярного профілювання пухлинні зразки, отримані під час оперативного втручання (лапароскопія або циторедукція), було скеровано в медико-генетичну лабораторію CSD (м. Київ, Україна).

Із використанням методу NGS на платформі Illumina (США) проведено дослідження розширеної NGS панелі для визначення соматичних і спадкових мутацій в генах системи HRR та інших генах [21–23]. Генетичну панель мутацій в 32 генах (NGS) використовували для визначення мутацій кодуючих послідовностей AR, ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, ESR1, FANCA, FANCL, HDAC2, HOXB13, MRE11, NBN, PALB2, PPP2R2A, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11 і TP53 (в кодуючих екзонах і межах «екзон-інтрон») та в зонах «гарячих точок» генів BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS, PIK3CA.

Перед виконанням дослідження NGS гістологічний матеріал пройшов попередню реєстрацію та контроль відповідності (NCCN, ESMO). Кожен зразок був промаркований специфічним Q-кодом, що дало змогу відстежувати матеріал пацієнтки на усіх етапах дослідження. На початковому етапі лікар-патолог провів оцінку гістологічних препаратів. Наступний етап дослідження – виділення нуклеїнових кислот. Виділення нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) відбулось в окремих робочих зонах у спеціально облаштованих боксах.

Етапи виділення нуклеїнових кислот.

Депарафінізація дозволяє виділити із зрізів блоку парафін та отримати суто тканинний матеріал для подальшої обробки.

Лізис – цей процес спрямований на руйнування оболонок клітин.

Відмивка, що дає гарантію отримання чистої нуклеїнової кислоти без домішок та інгібіторів.

Елюція – передбачає виділення ДНК або РНК з фільтру колонки.

Контроль якості – вимірювання концентрації ДНК чи РНК на спектрофотометрі.

Після отримання виділених нуклеїнових кислот проведено процес підготовки бібліотек – це ланцюг з послідовних модифікацій нуклеїнової кислоти спрямований на формування порівняно коротких фрагментів ДНК з індивідуальними ідентифікаторами. До кінців кожного фрагменту приєднують специфічні мітки в складі адаптерів. Кожна така мітка має унікальний молекулярний штрих-код, що допомагає ідентифікувати зразки різних пацієнтів, а адаптери дають змогу цим фрагментам зв'язатися з поверхнею аналізатора, на якій відбувається реакція. Наступний етап – секвенування.

В основі методу секвенування Illumina NGS є такі інноваційні технології як «секвенування методом синтезу» з міченими нуклеотидами, брідж-ампліфікація, та технологія кластеризації молекул ДНК. В апарат NGS генетик завантажив картридж з реагентами для секвенування та чіп, на якому відбувається детекція. Повний процес секвенування тривав від 20 до 32 годин. Показники реакції відображались на екрані монітора і це дало змогу аналізувати послідовність нуклеотидів у складі нуклеїнових кислот як є насправді.

Інтерпретація виявлених генетичних порушень відбувалась відповідно до рекомендацій ACMG, ENIGMA Consortium та ACGS [5,8,24].

Результати молекулярного профілювання були розглянуті та обговорені під час мультидисциплінарних засідань за участі лікаря гінеколога-онколога, хіміотерапевта, променевого терапевта, патоморфолога та медичного генетика.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета статистичного аналізу Microsoft Excel та Statistica 12 (Statsoft, USA).

При статистичній обробці отриманих даних проводили аналіз відносних і середніх величин. Результати дослідження представлені середнім арифметичним значенням і стандартною похибкою середнього арифметичного значення ($M \pm m$).

Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводився кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r -Pearson) з довірчим інтервалом 95%. Від'ємне значення коефіцієнта трактували як зворотний (негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними величинами, додатне – як прямо пропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, значення 0 – як відсутність зв'язку. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $r=0,70-1$, середньої сили – при $r=0,30-0,69$, слабкою – при $r=0,01-0,29$.

Результати

Розподіл мутацій виявлених при застосуванні молекулярно-діагностичної панелі зображено на Рис.1.

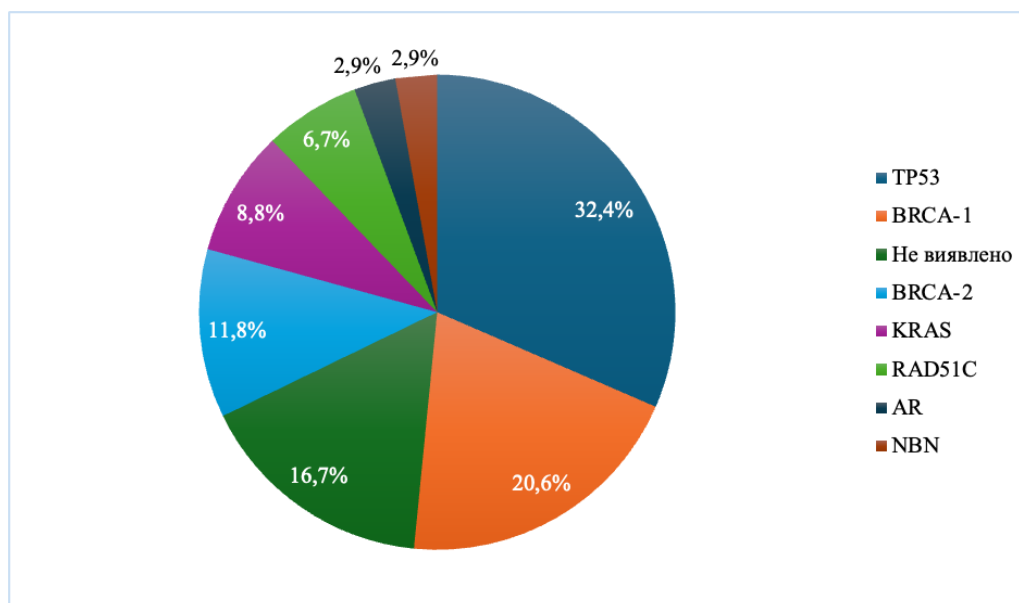


Рисунок 1. Структура мутацій, виявлених при молекулярному профілюванні пухлини у досліджуваної когорти пацієнток

При аналізі результатів молекулярного профілювання пухлин (див. рис.) виявлено, що найчастіше виявлялися мутації генів TP53 (34.2%, в 11 зразках пухлини), BRCA-1 (20.6%, у 7 зразках) та BRCA-2 (11.8%, у 4 зразках). У 16.7% випадків (у 6 зразках пухлини) не було виявлено мутацій у жодному із генів панелі. Крім того, у 2 пацієнток (6.7%) встановлено одночасну наявність мутацій двох генів (TP53 і RAD51C, а також TP53 та AR) і в 1 пацієнтки (3.3%) – трьох генів (TP53, BRCA1 та KRAS).

Серед обстежених 30 зразків мутаційні зміни було виявлено в 23 випадках (76.7%) у гістологічному матеріалі та у 2-х випадках (6.7%) – в периферичній крові. Із 25 випадків дефіцит репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRD статус) був виявлений у 14 зразках (56%), розподілялись за морфотипом пухлини так: серозна високоепітеліальна карцинома – 9 зразків (64.3%), ендометріоїдний рак – 3 зразки (21.4%) та світлоклітинна карцинома – 2 зразки (14.3%) (Табл. 2).

Таблиця 2

Структура частоти виявлення мутацій, морфотипів і чутливості пухлин до ПХТ у досліджуваній когорти пацієнток

Мутація	Гістологічний тип пухлини			Чутливість до ПХТ	
	Високозлоякісна серозна карцинома	Ендометріоїдна карцинома	Світлоклітинна карцинома	Чутлива	Нечутлива
TP53	7	3	1	8	4
BRCA1	5	2	-	6	1
BRCA2	4	-	-	3	1
KRAS	1	2	-	2	1
RAD51C	-	1	1	2	-
NBN	-	-	1	-	1
AR	1	-	-	1	-
Не виявлено	3	2	-	4	1
Разом	20	7	3	22	8

Застосування молекулярного профілювання пухлинних зразків допомогло виявити невідповідність мутаційного профілю пухлини патоморфологічним знахідкам і внести корективи в план лікування. Зокрема, наявність HRD статус було виявлено не лише у пацієток із серозним високозлоякісним (high grade) РЯ, а й у 3-х пацієток із ендометріоїдною карциномою та в 1-ї пацієнтки зі світлоклітинною морфологією.

Зауважимо також, що згідно з результатами кореляційного аналізу, ми з'ясували, що частота виявлення чутливості до платиновмісної ПХТ достовірно поєднувалась із наявністю мутації гена BRCA-2 ($r=0.45$, $p<0.05$).

Отримані дані дали змогу обґрунтувати застосування ПХТ із включенням препаратів-похідних платини як протирецидивного лікування. Крім того, двом пацієнткам із ендометріоїдною карциною яєчників було застосовано підтримуючу терапію із застосуванням препарату із групи PARP-інгібіторів з вираженим клінічним ефектом.

Зазначимо також, що виявлення наявності мутації у гені KRAS у пацієнтки з первинним морфологічним діагнозом серозного високозлоякісного РЯ обґрунтувало доцільність перегляду гістологічного матеріалу в референтній морфологічній лабораторії та додаткового застосування імуногістохімічного дослідження (з визначенням експресії WT-1, PR-рецепторів, напсину А та p53). Надалі було уточнено патоморфологічний діагноз (серозний низькозлоякісний (low grade) РЯ). На підставі цього висновку було внесено зміни в план ад'ювантної терапії (застосування гормонотерапії).

Обговорення

Сьогодні стандартом лікуванням пацієток із епітеліальним РЯ є хірургічна циторедукція та системна ПХТ із застосуванням препаратів платини та таксанів. У разі неможливості виконання циторедукції в повному об'ємі, лікування розпочинається з неоад'ювантної ПХТ. На жаль, для більшості пацієток із пізніми стадіями РЯ немає достатньо ефективного варіанта лікування для зниження ризику прогресування захворювання після хіміотерапевтичного лікування першої лінії з огляду на низку факторів, враховуючи загальний стан, супутню соматичну патологію, тривалість первинної відповіді на лікування, побічні явища, гістологічні особливості пухлини, локалізацію, а також молекулярно-генетичні чинники [8,25]. Проте використання таргетної терапії може змінити традиційну парадигму.

Препарати, що належать до групи PARP-інгібіторів, продемонстрували свою ефективність як монотерапія в лікуванні рецидивуючого РЯ та підтримуючої терапії у пацієток чутливих до терапії на основі платини [15,18]. Дефіцит гомологічної рекомбінації (HRD) є типовою характеристикою серозного РЯ високого ступеня злоякісності [15]. Недавні клінічні дослідження продемонстрували її прогностичний потенціал, зокрема при плануванні відповіді пацієток на терапію на основі платини та відповіді на PARP-інгібітори [18–20]. Згідно з даними The Cancer Genome Atlas, HRD-позитивний статус є найпоширенішою генетичною зміною при РЯ (69%) [12], зокрема при серозному високозлоякісному РЯ. Зазначимо, що HRD, значуще рідше, але все ж може також бути виявлений у пухлинах іншої морфологічної структури (ендометріоїдний, світлоклітинний РЯ) [15]. Найчастіше HRD-позитивний статус асоціюється з мутаціями із втратою функції та епігенетичними модифікаціями BRCA1/2 або інших генів, що також відіграють вагомий роль у HRR, враховуючи RAD51C/D, PALB2, ATM, H2AX, MRE11, RPA, BRIP1, BARD1, RAD51 [15,16].

Мутація гена TP53 виявлена в 34% хворих з усіх досліджуваних підтипів раку яєчника, що є рідше ніж представлено в інших досліджуваних групах [26]. Мутації гена TP53 є однією із найпоширеніших змін при онкологічних захворюваннях людини. Відмінності в результатах нашого дослідження можуть бути пов'язані з можливістю дослідити більшу кількість генів, які також беруть участь у канцерогенезі і раніше не досліджувались.

Мутація гена BRCA-1 виявлена з частотою 25% в групі СВЗРЯ, що відповідає спостереженням інших дослідників і в цьому морфологічному підтипі [15].

З клінічного погляду, відмінність між функціонально HRD-позитивними та HRD-негативними пухлинами є вирішальною. Встановлення HRD-статусу пацієток може допомогти стратифікувати пацієток, виокремивши тих, які з більшою вірогідністю отримають користь від стратегії підтримуючої терапії на основі PARP-інгібіторів або бевацизумабу в першій лінії лікування, а також, безумовно, тих, для яких доцільним буде переглянути також і первинну систему терапію.

Базуючись на наявних даних, універсальне тестування HRD шляхом молекулярного профілювання пухлинних зразків було б винятково корисним для розуміння індивідуальних варіантів підтримуючої терапії для пацієнток із пізніми стадіями РЯ після відповіді на першу лінію ПХТ на основі платини. На жаль, наразі доступ до тестування HRD у багатьох країнах, у тім числі і в Україні, обмежений, зокрема з економічних і технологічних міркувань. Водночас доцільність таких досліджень є очевидною, про що може свідчити презентація наступного клінічного випадку.

Пацієнтка С., 1950 р.н., у серпні 2020 року звернулася в ЛОРЛДЦ зі скаргами на загальну слабкість, збільшення живота у розмірах, закрепи. Проведені клініко-лабораторні та інструментальні обстеження згідно з локальними протоколами та встановлено діагноз: рак яєчників pT1cpN1M1 IV ст.

Оперативне втручання виконано 04.08.2020 року. в об'ємі лапароскопії, оментектомії, біопсії тазових лімфовузлів. Гістологічно підтверджено метастаз серозної папілярної карциноми G3.

Додатково виконано імуногістохімічне дослідження: імунофенотип пухлини свідчив на користь ендометріїдної аденокарциноми. Після отриманих результатів сплановано і виконано 03.09.2020 року оперативне втручання в об'ємі абдомінальної гістеректомії з радикальним висіченням тазових лімфатичних вузлів і циторедукції інтраабдомінального ураження.

При дослідженні післяопераційного матеріалу в тканинах лівої маткової труби виявлено морфологічні ознаки ендометріїдної аденокарциноми G3 (high grade) з ділянками ерозної карциноми high grade; у тазових лімфовузлах справа (конгломерат) – метастази карциноми (з переважанням структури серозної карциноми high grade); в матеріалі, отриманому із очеревини, – метастази карциноми.

Додатково пацієнтці проведено молекулярно-генетичне тестування. За допомогою методу NGS було досліджено 32 гени системи HRR та інші гени і виявлено патогенну мутацію гена RAD51C та гена TP53.

З 30.09.2020 року пацієнтка розпочала курс АХТ за стандартною схемою препарат групи таксанів і платини в стандартних дозах. Пацієнтка отримала 6 циклів. Ефективність лікування оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії з контрастуванням з оцінкою на основі Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST), версія 1.1 (RECIST 1.1) [27]. Після 6 циклів АХТ розпочала підтримуючу терапію препаратом із групи PARP-інгібіторів перорально 1 раз на день.

На цей момент пацієнтка продовжує підтримуючу терапію. Згідно з даними комп'ютерної томографії за 27.02.2024 року: стан після комбінованого лікування раку яєчників. Клубова і пахвинна лімфаденопатія з ознаками регресії. Немає появи нових вогнищ.

Пацієнтка почувається добре, лікування переносить задовільно, якість життя задовільна.

У висновках:

Запропонована панель молекулярного тестування продемонструвала високу клінічну ефективність і дала змогу скорегувати план лікування пацієнток із поширеним РЯ.

Генетичне тестування треба виконувати на початкових етапах лікувально-діагностичного процесу, що допоможе імплементувати індивідуалізований менеджмент пацієнток та оптимізувати вибір системної і/або таргетної терапії, що також може забезпечити покращення результатів лікування.

Невідповідність між морфологічними характеристиками пухлини та профілем генетичних пошкоджень потребує дообстеження та внесення корективів у стратегію лікування кожної конкретної пацієнтки.

Заява про інформовану згоду: Дослідження було схвалено локальною етичною комісією Львівського регіонального онкоцентру. Кожна з пацієнток ознайомила з інформованою згодою та підписала її.

Список літератури

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Z. F, Sumkina O, Gorokh Y, Ryzhov A, Goulak L. Onkoepidemiolohichna sytuatsiia ta stan orhanizatsii onkolohichnoi dopomohy v Ukraini, 2020-2021 rr., 2022, p. 4–17
3. Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Giannini A, D’Oria O, Perniola G, et al. Preoperative frailty assessment in patients undergoing gynecologic oncology surgery: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2021;161:11–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.12.030>.
4. Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:972–80. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0047>.
5. Mardis ER. The Impact of Next-Generation Sequencing on Cancer Genomics: From Discovery to Clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9:a036269. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036269>.
6. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:1895–902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.
7. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, AlHilli Z, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2023;21:1000–10. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051>.
8. Sabour L, Sabour M, Ghorbian S. Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis. *Pathol Oncol Res POR* 2017;23:225–34. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0124-z>.
9. Serrati S, De Summa S, Pilato B, Petriella D, Lacalamita R, Tommasi S, et al. Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. *OncoTargets Ther* 2016;9:7355–65. <https://doi.org/10.2147/OTT.S99807>.
10. UniProt Consortium. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Res* 2019;47:D506–15. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1049>.
11. Nishida E, Gotoh Y. The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *Trends Biochem Sci* 1993;18:128–31. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(93\)90019-J](https://doi.org/10.1016/0968-0004(93)90019-J).
12. A census of human cancer genes | Nature Reviews Cancer n.d. <https://www.nature.com/articles/nrc1299> (accessed April 1, 2024).
13. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354961/> (accessed April 1, 2024).
14. Ngoi NYL, Tan DSP. The role of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer and its clinical implications: do we need it? *ESMO Open* 2021;6:100144. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100144>.
15. Norquist B, Wurzel KA, Pennil CC, Garcia R, Gross J, Sakai W, et al. Secondary Somatic Mutations Restoring BRCA1/2 Predict Chemotherapy Resistance in Hereditary Ovarian Carcinomas. *J Clin Oncol* 2011;29:3008–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2980>.
16. Rempel E, Kluck K, Beck S, Ourailidis I, Kazdal D, Neumann O, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous recombination deficiency (HRD). *NPJ Precis Oncol* 2022;6:36. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00276-6>.
17. Shao C, Wan J, Lam FC, Tang H, Marley AR, Song Y, et al. A comprehensive literature review and meta-analysis of the prevalence of pan-cancer BRCA mutations, homologous recombination repair gene mutations,

- and homologous recombination deficiencies. *Environ Mol Mutagen* 2022;63:308–16. <https://doi.org/10.1002/em.22505>.
18. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:1949–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6).
19. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391–402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
20. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2023;34:681–92. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>.
21. Loeb LA, Bielas JH, Beckman RA. Cancers exhibit a mutator phenotype: clinical implications. *Cancer Res* 2008;68:3551–7; discussion 3557. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5835>.
22. Refae AA, Bayer AM, Ibrahim EM, Mansoor I, Saleem NA, Al-Masri OA, et al. Genomic Profiling for Patients with Solid Tumors: A Single-Institution Experience. *Ann Clin Oncol* 2019;2019:1–7. <https://doi.org/10.31487/j.ACO.2019.02.04>.
23. Tomlins SA, Hovelson DH, Suga JM, Anderson DM, Koh HA, Dees EC, et al. Real-World Performance of a Comprehensive Genomic Profiling Test Optimized for Small Tumor Samples. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00472. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00472>.
24. Takeda M, Takahama T, Sakai K, Shimizu S, Watanabe S, Kawakami H, et al. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. *The Oncologist* 2021;26:e588–96. <https://doi.org/10.1002/onco.13639>.
25. Wang R, Wang L, Cui X, Wang S, Chen T, Niu Y, et al. Multimolecular Characteristics and Role of BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1 (BRIP1) in Human Tumors: A Pan-Cancer Analysis 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1418687/v1>.
26. Combined Tumor-Based BRCA1/2 and TP53 Mutation Testing in Ovarian Cancer - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37511329/> (accessed April 1, 2024).
27. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016;62:132–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.