

Клинический случай рака желудка у пациентки с наследственным BRCA-ассоциированным раком яичников

Р. Р. Фаисханова¹, Д. Д. Сакаева²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Обнаружение опухолевидных образований в области придатков матки при диспансерном наблюдении у пациенток, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, чаще наталкивает на мысль о метастатическом поражении яичников (метастаз Крукенберга). Весьма важным является сбор анамнестических данных, а именно факт наследственной отягощенности. Признано, что одним из основных показаний для молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 является наследственная отягощенность, то есть наличие семейного анамнеза онкологических заболеваний. Онкологическая отягощенность личного анамнеза, подразумевающая развитие полинеоплазий, реже принимается во внимание онкологами, хотя является одной из важнейших характеристик наследственного рака яичников. Чаще всего при BRCA-ассоциированном раке яичников встречаются рак молочной, поджелудочной желез у самой пациентки (полинеоплазии) или у ближайших родственников по женской и мужской линиям. Риск развития рака желудка крайне низкий у пациентов – носителей мутаций в генах BRCA1. Для рака желудка характерны мутации в других генах. В статье представлен редкий случай первично-множественного метастатического рака желудка и BRCA1-ассоциированного рака яичников. У пациентки, перенесшей радикальное лечение по поводу рака желудка, через 3 года выявлен рецидив в области пищевода-желудочного анастомоза. По поводу рецидива в плановом порядке была произведена экстирпация желудка с трансплантацией с эзофагогастроанастомозом с одномоментной реконструкцией – пластикой толстой кишки. По истечении 10 лет после второй операции у пациентки выявлен рак яичников. Учитывая полученный послеоперационный гистологический ответ по яичнику (серозная аденокарцинома), отягощенный семейный и личный анамнез, пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 методом полимеразно-цепной реакции. Для детекции мутаций использовалась стандартная диагностическая панель, позволяющая проводить анализ мутаций, наиболее часто встречающихся на территории РФ. По результатам исследования у пациентки была выявлена мутация 5382insC в гене BRCA1. Пациентка является претендентом на получение PARP-ингибиторов, которые широко используются в качестве поддерживающей терапии не только наследственного рака яичников, но также нашли применение в лечении пациентов с идентифицированными соматическими мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, что позволит увеличить продолжительность жизни и улучшить результаты лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственный рак яичников, BRCA1-, BRCA2-мутации, полинеоплазии, рак желудка, молекулярно-генетическое тестирование, ПЦР-диагностика, PARP-ингибиторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: гранты.

Clinical case of gastric cancer in patient with hereditary BRCA-associated ovarian cancer

R. R. Faiskhanova¹, D. D. Sakaeva²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

The detection of tumor-like formations in the area of the uterine appendages during dispensary observation in patients who have undergone treatment for malignant neoplasms of the gastrointestinal tract often suggests metastatic lesions of the ovaries (Krukenberg metastasis). It is very important to collect anamnestic data, namely the fact of hereditary burden. It is recognized that one of the main indications for molecular genetic testing for the detection of mutations in the BRCA1, BRCA2 genes is hereditary burden, that is, the presence of a family history of cancer. Oncological burden of personal history, implying the development of polyneoplasias, is less often taken into account by oncologists, although it is one of the most important characteristics of hereditary ovarian cancer. Most often, with BRCA-associated ovarian cancer, breast cancer, pancreatic cancer occurs in the patient herself (polyneoplasia) or in close female and male relatives. The risk of developing stomach cancer is extremely low in patients with mutations in the BRCA1 genes. Stomach cancer is characterized by mutations in other genes. The article presents a rare case of multiple primary metachronous gastric cancer and BRCA1-associated ovarian cancer. In a patient who underwent radical treatment for stomach cancer, after 3 years, a relapse in the region of the esophageal-gastric anastomosis was revealed. Regarding the recurrence, extirpation of the gastric transplant with esophagogastric anastomosis with one-stage reconstruction – colon plastic surgery was performed in a planned manner. 10 years after the second operation, the patient was diagnosed with ovarian cancer. Taking into account the obtained postoperative historesponse for the ovary (serous adenocarcinoma), aggravated family and personal history, the patient underwent a molecular genetic study in order to identify germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes by the polymerase chain reaction method. For the detection of mutations, a standard diagnostic panel was used, which makes it possible to analyze the mutations most common in the Russian Federation. According to the results of the study, the patient was found to have a 5382insC mutation in the BRCA1 gene. The patient is a candidate for PARP inhibitors, which are widely used as maintenance therapy not only for hereditary ovarian cancer, but also have found application in the treatment of patients with identified somatic mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, which will increase life expectancy and improve treatment results.

KEY WORDS: hereditary ovarian cancer, BRCA1-, BRCA2-mutations, polyneoplasias, stomach cancer, molecular genetic testing, PCR diagnostics, PARP inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding source: grants.

Актуальность

Несмотря на доказанный многочисленными исследованиями факт, что подавляющее большинство опухолей человека не являются наследственными, имеется определенная прямая связь между наследственностью и развитием первично-множественных опухолей (полинеоплазий) [1].

Первично-множественные злокачественные опухоли – это два и более злокачественных новообразования, возникающих синхронно или метакронно у одного и того же больного. Они представляют собой разнообразную группу опухолей различного генеза, локализующихся в одном или нескольких органах, независимых друг от друга. Новообразования могут иметь как одинаковый, так и отличный от первой опухоли гистотип [2, 3].

Риск развития вторых и последующих злокачественных новообразований у пациентов с уже диагностированным раком, по данным G. Newell, *et al.* (1975), выше примерно в 1,3 раза по сравнению с пациентами, у которых ранее не был установлен диагноз рака [4]. Установлено, что риск развития последующих опухолей увеличивается с развитием опухоли второй локализации.

Наиболее изучены полинеоплазии у пациентов с идентифицированными мутациями в генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2*. Необходимо отметить, что как раз наличие первично-множественных опухолей у пациентов с эпителиальным раком яичников является одним из прямых показаний для молекулярного исследования пробандов на носительство мутаций в вышеуказанных генах. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* приводят прежде всего к женским онкологическим заболеваниям эстроген-чувствительных органов-мишеней [5]. Однако, по данным Любченко *et al.* (2005), у носителей *BRCA1*- и *BRCA2*-мутаций имеется также вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, меланомы кожи, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и наблюдении пациентов-носителей [6].

Наиболее изученной в наследственном раке желудка является герминальная мутация CDH1. В литературе описаны различные варианты мутаций, такие как укорочение, делеция, вставка, сайт сплайсинга, миссенс-мутации. Носительство мутации приводит к развитию рака желудка с предполагаемым риском более 80% [7].

Применительно к раку желудка могут быть отнесены наследственные синдромы Ли-Фраумени и синдром Линча. По данным литературы, реже наследственный рак желудка обусловлен мутациями в генах *CTNNA1*, *STK11*, *BRCA2*, еще реже – в гене *BRCA1*.

Мультицентровый анализ 20 центров Западной Европы и Северной Америки показал, что относительный риск (ОР) развития рака желудка у носителей *BRCA2*-мутации составляет 2,59 (доверительный интервал [ДИ]: 1,46–4,61) [8].

Было проведено крупное когортное исследование по изучению относительных рисков развития у носителей *BRCA1*-мутации, где провели анализ 11 847 человек из 699

семей с идентифицированными мутациями в гене *BRCA1*. Это многоцентровый анализ включал 30 центров по всей Европе и Северной Америке. Относительный риск развития рака желудка при носительстве *BRCA1*-мутации оказался равен 1,56 (ДИ: 0,91–2,68) [9]. Таким образом, вышеописанный анализ показал, что мутации в *BRCA1* отличаются низкой пенетрантностью, то есть редко проявляются фенотипически в клинической картине именно в виде рака желудка.

При анализе 649 пациентов риск развития рака яичников при *BRCA1*-мутации равен 6,2 (2,0–19), тогда как с *BRCA2*-мутацией – 2,3 (ДИ: 0,30–18) [10].

Интересные данные получены при анализе ракового реестра Темзы, а именно при анализе пациентов с полинеоплазиями, содержащем сведения о более чем 1,5 миллиона случаев рака. Оценивались риски развития вторых раков у пациентов носителей *BRCA*-мутации, перенесших рак яичников и молочной железы. Стандартизованный показатель SIR (standardized incidence ratio) развития рака желудка составил 1,53 (ДИ: 0,62–3,16) [11].

В настоящей публикации представлен редкий случай рака желудка у пациентки с наследственным *BRCA*-ассоциированным раком яичников.

Пациентка Б., 64 лет, поступила в отделение гинекологии Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы (РКОД) с жалобами на периодические боли внизу живота спастического характера, утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе в 13 лет, менструальный цикл регулярный, каждые 28 дней. Паритет: беременностей – 5, родов – 2, медицинских аборт – 3.

Семейный анамнез: у матери в анамнезе рак яичников с манифестацией в 63 года, у отца – саркома Капоши в 40 лет.

У пациентки весьма интересным оказался анамнез жизни, а точнее, анамнез предыдущего онкологического заболевания. Впервые пациентка обратилась в РКОД в январе 2005 года в возрасте 50 с явлениями дисфагии I степени. Была проведена рентгеноскопия желудка: абдоминальный сегмент пищевода сужен на протяжении 4 см. По задней стенке на ограниченном участке выпрямленность контура, ригидность стенки.

На фиброэзофагогастроскопии (ФЭГДС) по задней стенке кардии было обнаружено инфильтративное образование до 2 см с валикообразными краями, плотное при биопсии (*рис. 1*).

Гистологически верифицирована высококодифференцированная аденокарцинома. По данным обследований, отдаленных метастазов не выявило. Выставлен клинический диагноз «кардиоэзофагеальный рак, стадия II (T2N0M0G1), группа II.

В плановом порядке в торакальном отделении РКОД была произведена операция Гарлока. Послеоперационный период осложнился лигатурным анастомозитом, паренхиматозным панкреатитом с постоянным болевым синдромом. Проводилось эндоскопическое удаление лигатур эзофагогастроанастомоза.

Далее пациентка каждые полгода проходила контрольную гастроскопию.

Практически через 3 года после хирургического лечения у пациентки на контрольном исследовании выявлен рецидив в области анастомоза: на 34 см от резцов значительно суженный эзофагогастроанастомоз до 5 мм, непроходим для эндоскопа, стенки резко ригидны, но подвижность сохранена, слизистая гипертрофирована (рис. 2). Произведена биопсия подозрительного участка. Гистология: единичные железы высокодифференцированной аденокарциномы.

В плановом порядке пациентке произведена операция в объеме экстирпации желудочного трансплантата с эзофагогастроанастомозом, субтотальной резекцией пищевода с одномоментной пластикой толстой кишкой из комбинированного доступа. Длительность операции составила 12,5 часа.

Послеоперационная гистология: высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцинома с поражением мышечной оболочки.

Послеоперационный период протекал без осложнений, гладко.

На контрольной гастроскопии: толстокишечный трансплантат, анастомозы соответствуют сроку операции. Пациентка находилась на диспансерном учете у онколога по месту жительства и раз в полгода проходила контрольное исследование.

С вышеописанными симптомами опухоли малого таза была направлена на осмотр к онкогинекологу в возрасте 64 года.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ): кистозно-солидное образование многокамерное с внутренними мягкоткаными разрастаниями 113 × 94 × 102 мм справа. Не исключается инвазия опухоли в тело и перешеек матки по правому заднему контуру. Второе аналогичное образование размерами 62 × 38 × 62 мм слева.

На ФЭГДС патологии не выявлено.

Сывороточный уровень СА-125 до начала лечения составил 460 ед/мл.

Пациентке в плановом порядке была произведена полная циторедуктивная операция с интраоперационной цитобиопсией. Гистология: серозный рак высокой степени злокачественности.

Исходя из вышеописанного, был выставлен диагноз «первично-множественный метастатический рак яичников, стадия IIА (T2AN0M0G3), группа II. Кардиоэзофагеальный рак – стадия II, группа III (T2N0M0G1).

Проведены шесть курсов адъювантной химиотерапии первой линии в режиме: карбоплатин AU6, паклитаксел 175 мг/м² с интервалом 21 день под контролем показателей крови и электрокардиографии.

Учитывая отягощенный семейный анамнез, пациентке проведено молекулярное тестирование при помощи аллель-специфической полимерной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor – Gene Q, позволяющем произвести анализ повторяющихся основных известных («мажорных») мутаций в генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2*, наиболее часто встречающихся



Рисунок 1. Эндоскопическая картина кардиоэзофагеального рака пациентки Б., 1955 г.р., в разных режимах.



Рисунок 2. Эндоскопическая картина рецидива в области эзофагогастроанастомоза у пациентки Б. 1955 г.р.

в РФ. Материалом исследования послужил образец периферической крови, взятой у пациентки натощак еще до начала адъювантного лечения. Использовалась диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию таких мутаций, как 5382insC, 4153delA, 300T>C, 2080delA, 617delT в *BRCA2*.

В результате исследования у пациентки выявлена мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляющая, по данным ученых-соотечественников, до 75–80 % всего спектра мутаций в гене – супрессоре *BRCA1*. На данный момент пациентке планируется лечение с использованием ингибитора PARP (поли-АДФ-рибозо-полимеразы) олапариб (Линпарза) в качестве поддерживающей терапии первой линии.

Обсуждение

С увеличением продолжительности жизни онкологических больных закономерно увеличивается риск возникновения вторых, а то и третьих опухолей. Это обусловлено достижениями в хирургической технике, послеоперационных реабилитационных мероприятиях, совершенствованием способов лучевого лечения, адъювантной химио- и таргетной терапии.

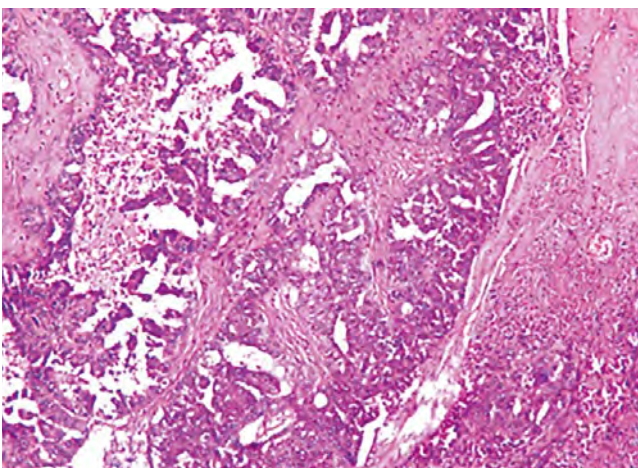


Рисунок 3. Серозная аденокарцинома яичника высокой степени злокачественности пациентки Б. 1955 г.р. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 100×.

Выводы

1. Онкологам, осуществляющим диспансерное наблюдение за онкологическими больными с III клинической группой, следует помнить о возможном развитии двух и более злокачественных опухолей у одного больного независимо от сроков после проведенного лечения (метахронные опухоли); а врачам, которые будут осуществлять первичное лечение по поводу онкологического заболевания, необходимо тщательное исследование всех органов, особенно у лиц с отягощенным семейным анамнезом (синхронные опухоли), что необходимо в том числе и для оценки распространенности опухолевого процесса.
2. Необходимо проводить молекулярно-генетические тестирование у лиц с отягощенным семейным анамнезом, а тем более онкологическим личным анамнезом с целью своевременной диагностики и начала лечения независимо от локализации опухоли.
3. Своевременно идентифицированные больные с BRCA-мутацией могут претендовать на персонализированный подход в отношении тактики лечения и поддерживающей терапии, что даст возможность увеличить выживаемость у данной категории пациентов.

Список литературы / References

1. Bodmer D. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. / Bodmer D., van den Hurk W., van Groningen J. J. et al. Hum. Mol. Genet. 2002. Vol. 11. P. 2489–8.
2. Агабекян Г. О., Кропотов М. А., Саприна О. А. и др. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы). Современ. онкол. 2014; 16 (2): 82–86.

- Agabekyan G. O., Kropotov M. A., Saprina O. A. et al. Second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma (review of the literature). *Sovremennaya onkologiya*. 2014; 16 (2): 82–86. (In Russ.)
3. Степанова Ю. А., Калинин Д. В., Вишневецкий В. А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). Мед. визуализация. 2015; (6): 93–102. Stepanova Yu. A., Kalinin D. V., Vishnevskiy V. A. Multiple primary neoplasms (literature review). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2015; (6): 93–102. (In Russ.)
 4. Newell G. Multiple primary neoplasms in blacks compared to whites. IV. Further cancer in patients with cancer of the digestive organs / Newell G., Krementz E., Roberts J. J. Natl. Cancer Inst. 1975. Vol. 54. P. 331–4.
 5. Zheng L, Annab LA, Afshari SA, Li C., Boyer T. G. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. year 2001. August 14; 98 (17): 9587–92. DOI: 10.1073 / pnas.171174298.
 6. Любченко А. Н., Поспехова Н. И., Портной С. М., Жордания К. И., Брюзгин В. В., Карпужин А. В., Гарькавец Р. Ф. Клинико-молекулярная патология наследственного рака молочной железы и яичников. 19.02.2005. Lyubchenko L. N., Pospekhova N. I., Portnoi S. M., Zhordania K. I., Bruzgin V. V., Karpukhin A. V., Garkavtseva R. F. Clinical and molecular pathology of hereditary breast cancer and ovaries. 19.02.2005.
 7. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragnauth K, Van Krieken JH, Derryhouse S, Caldas C. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 436–444. DOI: 10.1136/jmg.2009.074237.
 8. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers The Breast Cancer Linkage Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 15, August 4, 1999.
 9. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers Deborah Thompson, Douglas F. Easton, the Breast Cancer Linkage Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 94, No. 18, September 18, 2002.
 10. Harvey A. Risch, John R. McLaughlin, David E. C. Cole, Barry Rosen, Linda Bradley, Elaine Kwan, Elaine Jack, Danny J. Vesprini, Graciela Kuperstein, John L. A. Abrahamson, Isabel Fan, Betty Wong, and Steven A. Narod. 700 Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven; and Samuel Lunenfeld Research Institute, Toronto, and University of Toronto Departments of Public Health Sciences and Clinical Biochemistry, Toronto Hospital Department of Gynecology, and Women's College Hospital Department of Medicine, Toronto. *Am. J. Hum. Genet*. 68: 700–710, 2001.
 11. Helen S. Evans, Cathryn M. Lewis, David Robinson, C. M. Janine Bell, Henrik Møller and Shirley V. Cancer risks in women with 2 breast or ovarian cancers: clues to genetic cancer susceptibility. Hodgson Thames Cancer Registry, Division of Medicine, Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine, London, United Kingdom, Division of Medical and Molecular Genetics, Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine, London, United Kingdom *Int. J. Cancer*: 94, 758–759 (2001). © 2001 Wiley-Liss, Inc.

Статья поступила / Received 01.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 13.02.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Сведения об авторах

Файсханова Рания Рязяповна, врач-онколог, зав. онкогинекологическим отделением¹. E-mail: rancho111@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6958-0977>
Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., проф., проф. кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии². E-mail: d_sakaeva@mail.ru

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Автор для переписки: Файсханова Рания Рязяповна. E-mail: rancho111@mail.ru.

About authors

Faishkanova Raniya R., DM, oncologist¹. E-mail: rancho111@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6958-0977>

Sakaeva Dina D., DM Sci, prof. at Pharmacology Dept.². E-mail: d_sakaeva@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Faishkanova Raniya R. E-mail: rancho111@mail.ru.

Для цитирования: Файсханова Р. Р., Сакаева Д. Д. Клинический случай рака желудка у пациентки с наследственным BRCA-ассоциированным раком яичников. Медицинский алфавит. 2021; (10): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-35-38>

For citation: Faishkanova R. R., Sakaeva D. D. Clinical case of gastric cancer in patient with hereditary BRCA-associated ovarian cancer. *Medical alphabet*. 2021; (10): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-35-38>

Минздрав предложил использовать препараты офф-лейбл для онкобольных детей

Препараты офф-лейбл предлагается добавить в стандарт медицинской помощи детям. Минздрав вышел с предложением разрешить назначать их несовершеннолетним онкобольным

Минздрав предлагает включить в стандарт медпомощи детям зарегистрированные на территории России лекарственные препараты, у которых в инструкции по применению отсутствуют показания к их применению у детей. С этой целью разработаны поправки в ст. 37 закона «Об основах охраны здоровья граждан в России», опубликованные на портале regulation.gov.ru 25 марта.

«Принятие законопроекта позволит обеспечить детей, страдающих в том числе онкологическими заболеваниями, необходимыми лекарственными препаратами и позволит

повысить качество оказания медицинской помощи указанным детям», – говорится в пояснительной записке к документу.

В ней также указывается, что в медицине препараты офф-лейбл применяются из-за отсутствия или недоступности альтернативной терапии, а также из-за нежелания фармпроизводителей «продвигать пострегистрационные клинические исследования для расширения сферы использования препаратов в коммерчески непривлекательных областях».

Источник: medvestnik.ru.