

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-156-164
УДК: 618.11-006.6-08

Для цитирования: Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Фесик Е.А., Иванова А.А., Юнусова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинический случай повторного применения PARP-ингибиторов у больной с *mBRCA*-ассоциированным раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 156–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-156-164
For citation: Villert A.B., Kolomiets L.A., Fesik Y.A., Ivanova A.A., Yunusova N.V., Churuksaeva O.N. A clinical case of repeat use of PARP inhibitors in a patient with *mBRCA*-associated ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 156–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-156-164

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ PARP-ИНГИБИТОРОВ У БОЛЬНОЙ С *mBRCA*-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

А.Б. Виллерт¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Е.А. Фесик¹, А.А. Иванова¹, Н.В. Юнусова^{1,2},
О.Н. Чуруксаева¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: avillert@yandex.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Актуальность. Серозная карцинома высокой степени злокачественности (HG) – наиболее распространенный подтип рака яичника. Частота герминальных мутаций *BRCA1,2* наибольшая при HG серозном раке яичников. Пациентки с герминальными мутациями генов *BRCA* более склонны реагировать на химиотерапию на основе платины. Клинические исследования демонстрируют эффективность PARP-ингибиторов в лечении *BRCA*-ассоциированного рака яичника. Повторное назначение курсов поддерживающей терапии PARP-ингибиторами после ответа на химиотерапию на основе препаратов платины демонстрирует увеличение выживаемости без прогрессирования независимо от *BRCA*-статуса и является актуальным для изучения с точки зрения понимания развития молекулярных механизмов резистентности к препаратам платины и ингибиторам PARP, а также с позиций разработки новых методов преодоления резистентности. **Описание клинического случая.** Данное наблюдение *BRCA*-ассоциированного наследственного рака яичников демонстрирует эффективность и хорошую переносимость PARP-ингибитора в поддерживающем режиме после терапии первого рецидива на протяжении 37 мес, а также повторное назначение PARP-ингибиторов после лечения второго рецидива. Курс повторной терапии был непродолжительным и сопровождался развитием множественной лекарственной устойчивости. Общая выживаемость составила 112 мес. **Заключение.** Наличие мутаций генов *BRCA1,2* является обоснованием для поддерживающей терапии PARP-ингибиторами, которые рассматриваются в качестве дополнительной опции поддерживающей терапии, улучшающей результаты лечения рака яичников. Повторное назначение PARP-ингибиторов при последующих рецидивах рака яичников рассматривается в качестве возможной терапевтической опции. Расшифровка молекулярных механизмов устойчивости к PARP-ингибиторам имеет значение для разработки новых методов преодоления химиорезистентности, повторного восстановления чувствительности опухоли к препаратам платины или PARP-ингибиторам.

Ключевые слова: рак яичников, платиночувствительный рецидив, *BRCA1*, *BRCA2*, мутация, повторный курс терапии PARP-ингибиторами.

A CLINICAL CASE OF REPEAT USE OF PARP INHIBITORS IN A PATIENT WITH *mBRCA*-ASSOCIATED OVARIAN CANCER

A.B. Villert¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, Y.A. Fesik¹, A.A. Ivanova¹, N.V. Yunusova^{1,2}, O.N. Churuksaeva¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: avillert@yandex.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Background. High-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) is the most common type of ovarian cancer. The prevalence of *BRCA1/2* germline mutations is the highest in HGSOC. Patients with germline *BRCA* gene mutations are more likely to respond to platinum-based chemotherapy. Clinical trials demonstrate the effectiveness of PARP inhibitors in the treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer. Re-administration of PARP inhibitors after response to platinum-based chemotherapy demonstrates an increase in progression-free survival rates regardless of *BRCA* status. It is important for understanding the development of molecular mechanisms of resistance to platinum drugs and PARP inhibitors, as well as for developing new treatment strategies and tools to overcome resistance. **Case description.** This clinical case of *BRCA*-associated hereditary ovarian cancer demonstrates the efficacy and good tolerability of PARP inhibitor maintenance therapy following the treatment of the first relapse, as well as the efficacy of re-administration of PARP inhibitors following the treatment of the second relapse. The short-course of re-treatment with PARP inhibitors was accompanied by the development of multidrug resistance. The overall survival time was 112 months. **Conclusion.** The presence of mutations in *BRCA1/2* genes is a promising justification for the administration of maintenance therapy with PARP inhibitors. Re-administration of PARP inhibitor maintenance therapy for relapsed ovarian cancer is currently being considered as a possible therapeutic option. Deciphering the molecular mechanisms of resistance to PARP inhibitors is of paramount importance for the development of new treatment strategies and tools to overcome chemoresistance, re-sensitization of the tumor to platinum-based drugs or PARP inhibitors.

Key words: ovarian cancer, platinum-sensitive relapse, *BRCA1*, *BRCA2* mutation, re-administration of PARP inhibitor therapy.

Рак яичников (РЯ) является 5-м по распространенности и 4-м по частоте причин смерти типом рака у женщин и наиболее летальным гинекологическим злокачественным новообразованием. Больше половины впервые выявленных больных умирают в течение первых двух лет. Даже при локализованных формах РЯ после комбинированного лечения 25–40 % пациенток погибают в дальнейшем от рецидивов заболевания [1]. Хотя последние данные свидетельствуют, что уровень заболеваемости РЯ начал снижаться с середины 1980-х гг., уменьшаясь с 2007–2016 гг. со скоростью 1,6 % в год, а смертность от РЯ начала снижаться с начала 2000-х гг., с 2008–2017 гг. со скоростью 2,3 % в год, перспектива значимо влиять на эти показатели пока невысокая. Это связано с тем, что программы скрининга при этой патологии не эффективны, подходы к лечению серьезно не изменились за текущие десятилетия. Основу лечения РЯ составляют первичная циторедуктивная операция с последующей химиотерапией комбинацией производных платины (цисплатин или карбоплатин) и таксанов. В то же

время наметились пути улучшения результатов лечения этой категории больных, прежде всего, это касается наследственного РЯ.

Роль генетического фактора в этиологии РЯ имеет особую значимость. При наличии генетической предрасположенности предполагаемый риск развития РЯ для женщины в популяции составляет примерно 1 из 54. У женщин с родственницами, заболевшими РЯ или раком молочной железы первой степени родства, риск заболеть РЯ увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с женщинами без семейного анамнеза. На синдром рака молочной железы и яичников (breast-ovarian cancer syndrom) приходится 90–95 % всех случаев наследственного рака, большинство из которых связано с мутациями генов *BRCA1,2*. Частота мутаций в генах *BRCA* у больных РЯ на территории РФ варьирует в пределах от 4,1 до 25 %. Последние данные свидетельствуют, что частота *BRCA1/2m* в российской популяции достигает 28,4 % [2–6].

Средний возраст диагностики РЯ у пациенток с мутацией *BRCA1* на 5–10 лет меньше, чем средний возраст диагностики у пациенток с *BRCA*

дикого типа (*wtBRCA*) (хотя пациентки с *BRCA2m* не демонстрируют столь значимых различий возраста, по сравнению с *wtBRCA*) [6–8]. Показаны значительные различия в ответе на лечение и в выживаемости между популяциями больных РЯ *mBRCA* и *wtBRCA*, в т. ч. при одинаковом объеме операции [9, 10]. Есть данные однофакторного анализа, что для *mBRCA* больных РЯ поздняя стадия опухоли и субоптимальное удаление опухоли значимо связаны с уменьшением выживаемости. При многофакторном анализе только оптимальность первичной циторедуктивной операции имеет независимое прогностическое влияние на выживаемость. Показатели выживаемости для *mBRCA* пациенток при неоптимальной циторедукции аналогичны таковым у больных, отрицательных по мутациям, но с оптимально удаленной опухолью [9]. Данные исследований демонстрируют улучшение выживаемости у носителей мутаций *BRCA2*, которые имели наибольшие показатели выживаемости, за ними следуют носители мутации *BRCA1*, а далее – носители немутированного гена (*wtBRCA*) [11–15].

Известно, что пациентки с герминальными мутациями генов *BRCA* более склонны реагировать на химиотерапию на основе платины, проводимую в первичном лечении либо в лечении рецидивов. Эти больные имеют тенденцию сохранять чувствительность к платине в течение более длительного времени, чем пациентки без мутации *BRCA* [9, 16]. Среди пациенток с рецидивом заболевания носители герминальной мутации *BRCA* имеют более высокий уровень ответа и на ряд не платиносодержащих химиотерапевтических средств, чем пациентки без мутации, в т. ч. на пегилированный липосомальный доксорубин (56,5 против 19,5 %), трабектин (47,8 против 31,2 %) и циклофосфамид, что приводит к увеличению продолжительности жизни [17, 18]. В клинической практике у больных РЯ с герминальными *BRCA*-мутациями с большей вероятностью повторно назначаются платиносодержащие схемы химиотерапии.

Наблюдение за объективным ответом на терапию препаратами платины во второй линии у пациенток с положительной мутацией и ранним рецидивом после первичного лечения поставило под сомнение обычно используемое определение устойчивости к препаратам платины, т. е. прогрессирование в течение 6 мес после химиотерапии первой линии [19, 20]. Высокий уровень ответа на терапию рецидива препаратами платины свидетельствует о целесообразности их использования, пока не будет наблюдаться явное прогрессирование опухоли [9].

Генетическая составляющая представляет собой основу, определяющую успех в лечении больных РЯ: оправданность поддерживающего лечения у *BRCA*-мутированных пациенток [9]. Несмотря на то, что наличие мутаций генов *BRCA1,2* считается

прогностическим биомаркером ответа на лечение [21], до внедрения в клиническую практику ингибиторов поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP) знание статуса *BRCA* пациентки оказывало незначительное влияние на тактику лечения РЯ. Все формы РЯ, за исключением клинических исследований, проведенных в течение последних 20 лет, рассматривались как единое целое. Данные представления изменились в результате клинических исследований, демонстрирующих эффективность PARP-ингибитора олапариба [22–24].

Белки, кодируемые геном *BRCA*, участвуют в репарации двунитевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации, обеспечивая целостность генома. Мутации в генах *BRCA1/2* приводят к нарушению *BRCA*-ассоциированного механизма репарации ДНК. Белки суперсемейства PARP участвуют в репарации одноститевых разрывов ДНК. Механизм действия ингибиторов PARP запускает процесс синтетической летальности. Синтетическая летальность является основой терапевтического подхода, который избирательно летален для опухолевых клеток, несущих оба дефекта систем репарации, но не токсичен для незлокачественных клеток, создавая тем самым значимое терапевтическое окно. О синтетической летальности, возникающей при обусловленных мутациями потерях функций генов *BRCA1*, или *BRCA2* и PARP-ингибировании впервые сообщено в 2005 г. [25]. В декабре 2014 г. олапариб был одобрен EMA (European Medicines Agency/Европейское медицинское агентство) для использования в качестве поддерживающей терапии у пациенток с рецидивом HG серозного РЯ с *BRCA 1/2m* (герминальной или соматической), чувствительным к платине [26]. После одобрения олапариба клиническая польза была продемонстрирована как при *mBRCA*, так и при *wtBRCA* при применении других лицензированных ингибиторов PARP – нирапариба и рукапариба [27, 28]. В последующем в исследовании SOLO2 олапариб сравнивали с плацебо в качестве поддерживающей терапии после завершения платиновой терапии платиночувствительного рецидива. Олапариб достоверно увеличил медиану времени до прогрессирования с 5,5 мес до 19,1 мес, что соответствовало снижению относительного риска прогрессирования на 70 % (HR=0,30; p<0,0001) [29]. На основании этого олапариб был зарегистрирован в России и рекомендован в качестве поддерживающей терапии платиносодержащей химиотерапии по поводу платиночувствительного рецидива.

Клиническое наблюдение

Больная П., 44 лет, находится под наблюдением в НИИ онкологии Томского НИМЦ с июля 2011 г. По месту жительства 15.07.11 выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. Гистологически данные за серозную карциному

высокой степени злокачественности (HG). Установлен диагноз: РЯ Іс стадии (Т1сNхM0) (рис. 1). Проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме цисплатин 75 мг/м² + циклофосфан 750 мг/м² каждые 3 нед.

Через 39 мес после завершения первичного лечения выявлен рецидив в виде объемного образования малого таза, размером 22×19×20 мм, лимфоаденопатии наружных подвздошных лимфоузлов (до 7 мм) (рис. 2). Уровень СА-125 в плазме крови на момент выявления рецидива повысился незначительно: с 9 Ед/мл до 13,2 Ед/мл, НЕ4 – 92,8 ммоль/л. При молекулярно-генетическом тестировании методом Real-Time ПЦР выявлена мутация BRCA1 5382ins C (рис. 3). Проведено 6 курсов химиотерапии карбоплатином АUC6 каждые 3 нед с полным клиническим ответом (рис. 4).

Учитывая наличие герминальной мутации гена BRCA1 и полный клинический ответ на препараты платины, через 8 нед после завершения противорецидивного лечения начата поддерживающая терапия PARP-ингибитором. На фоне приема олапариба в дозе 400 мг × 2 раза/день не отме-

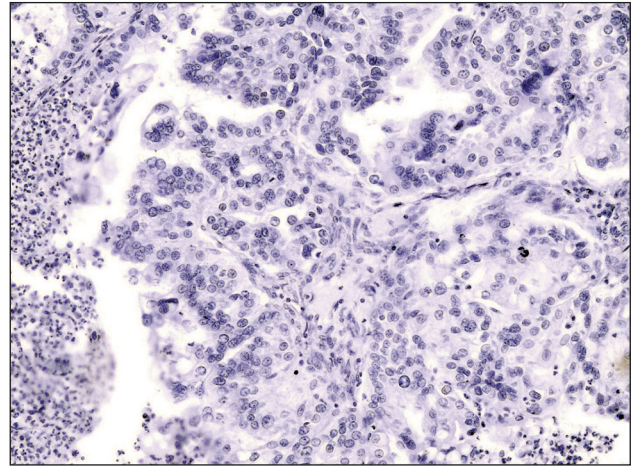


Рис. 1. Микрофото. Опухоль представлена железисто-крибриформными структурами, построенными крупными умеренно полиморфными опухолевыми клетками с нормохромными ядрами, одним-двумя ядрышками с немногочисленными патологическими митозами.

Окраска гематоксилином и эозином, ×40

Fig. 1. Microphoto. The tumor consists of glandular-cribriform structures formed by large moderately polymorphic tumor cells with normochromic nuclei, one or two nucleoli with a few pathological mitoses. Hematoxylin and eosin staining, ×40



Рис. 2. МРТ. В области культи влагалища справа на границе со стенкой прямой кишки определяется рецидивное объемное образование солидной структуры с неровными, четкими контурами, активно накапливающее контраст

Fig. 2. MRI shows a recurrent tumor of a solid structure with uneven, clear contours in the region of the vaginal stump on the right, at the border with the wall of the rectum

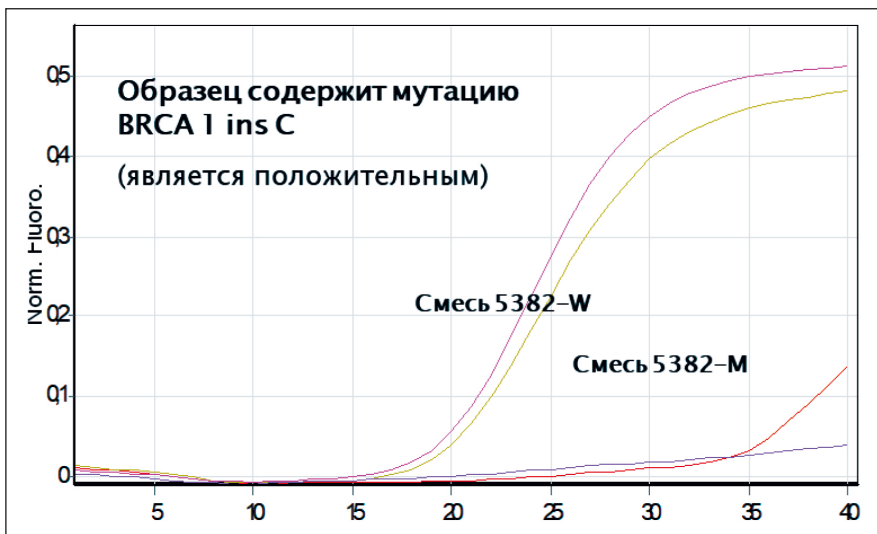


Рис. 3. Результат Real-Time ПЦР: Образец положительный (содержащий мутацию) – при использовании смеси праймеров 5382-W и 5382-M появление кривых амплификации, пересекающих порог флуоресценции с разницей не более чем в 1 цикл

Fig. 3. Real-Time PCR: Positive sample (containing a mutation): when using 5382-W and 5382-M primers, amplification curves crossing the fluorescence threshold with a difference of no more than 1 cycle appear

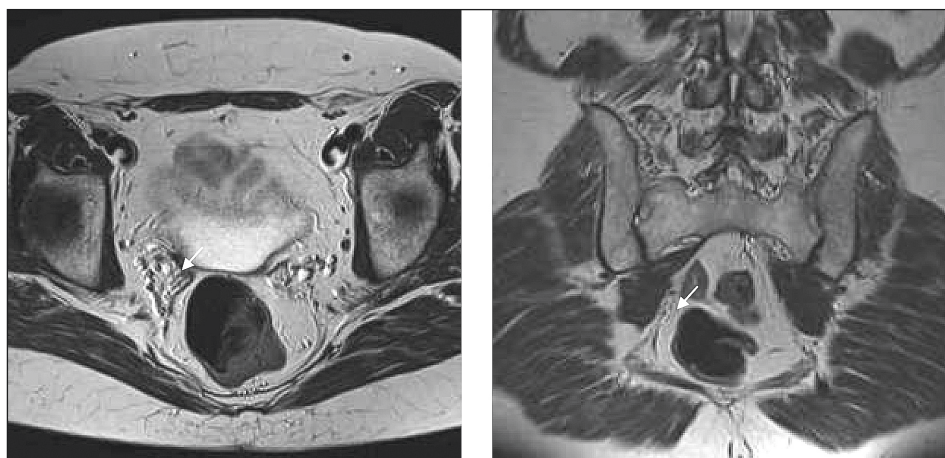


Рис. 4. МРТ. Признаки регресса рецидивного объемного образования малого таза
Fig. 4. MRI shows signs of regression of recurrent pelvic tumor (a, b).

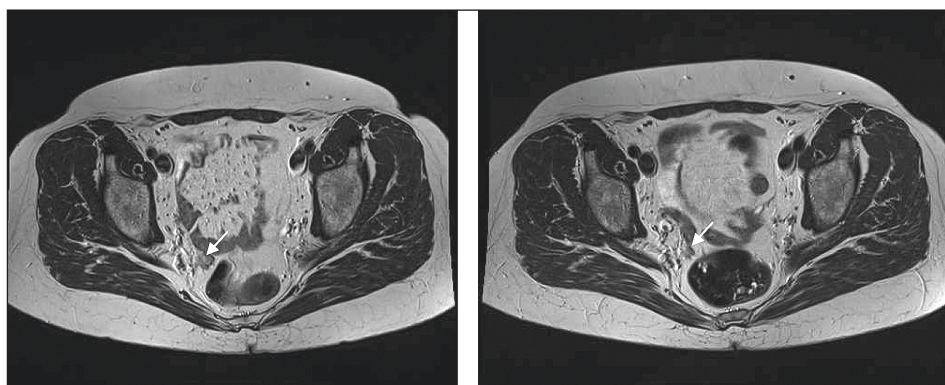


Рис. 5. МРТ. Признаки рецидивного объемного образования малого таза в области культи влагалища с распространением на параректальную клетчатку
Fig. 5. MRI. Signs of recurrent pelvic tumor in the area of the vaginal stump with spread to pararectal tissue

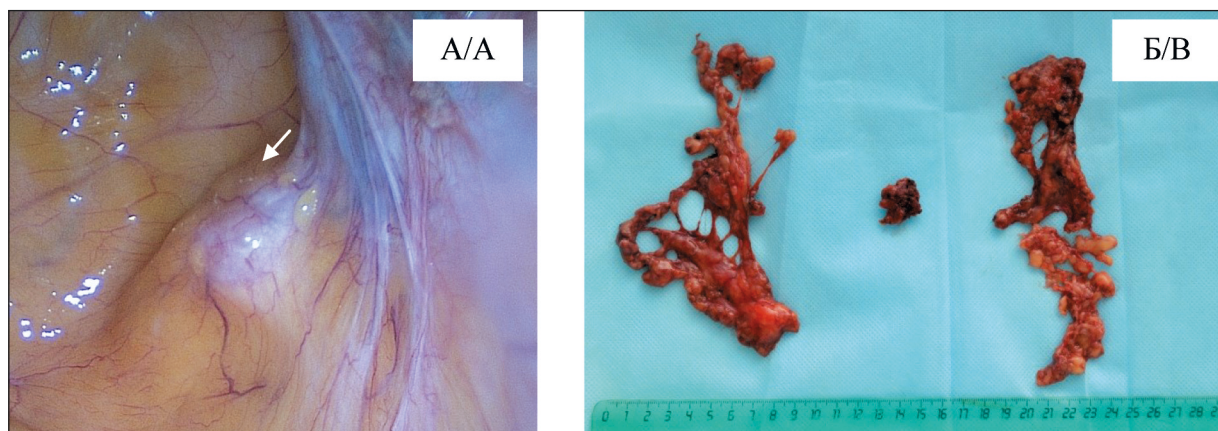


Рис. 6. Этап вторичной циторедуктивной операции: А – вид опухоли при лапароскопии, ревизии: опухоль в виде солидного участка до 12 мм расположена в подвздошной области справа; Б – макропрепарат: опухоль представлена узловым образованием плотной консистенции, тазовая клетчатка с лимфоузлами без признаков метастатического поражения
Fig. 6. Secondary cytoreductive surgery: А – laparoscopic view: solid tumor ≤ 12 mm, located in the right iliac region; В – macrospecimen: the tumor with hard consistency; pelvic lymph nodes without signs of metastases

чено значимых нежелательных явлений, признаки вегетососудистой дистонии по смешанному типу наблюдались только в начале лечения. Продолжительность лечения PARP-ингибитором – 37 мес. В ноябре 2018 г. пациентка отметила дискомфорт внизу живота. При УЗИ и МРТ органов малого таза выявлены признаки 2-го рецидива. Размеры рецидивной опухоли в малом тазу – $17 \times 11 \times 12$ мм, также при МРТ наблюдались признаки подвздошной лимфаденопатии (рис. 5). Уровень сывороточных маркеров сохранился в пределах нормы

(Ca-125 – 3,14 Ед/мл, HE4 – 76 ммоль/л). Проведено 2 курса противорецидивной химиотерапии – карбоплатин АUC5, паклитаксел 175 мг/м^2 каждые 3 нед. По результатам МРТ-контроля выявлены признаки частичного ответа – уменьшение опухоли до $10 \times 9 \times 11$ мм. После 2 курсов системной терапии 16.01.19 выполнена вторичная циторедуктивная операция в объеме лапароскопии, удаления рецидивной опухоли, тазовой лимфодиссекции, R0 (рис. 6). По данным гистологического исследования – серозная карцинома High grade (G3)

без метастазов в лимфатические узлы. Далее проведено 3 курса химиотерапии по прежней схеме с полной регрессией по данным инструментальных методов.

Общая выживаемость на данном этапе составила 93 мес. С учетом полного ответа на лечение 22.03.19 вновь начата поддерживающая терапия олапарибом в дозе 800 мг/сут ежедневно. Однако после 3 мес приема PARP-ингибитора в июне 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде нескольких рецидивных образований в малом тазу (20×11 и 15×9 мм) без клинических проявлений и без повышения сывороточных опухолевых маркеров (CA-125 –3,14 Ед/мл, HE4 –79,4 ммоль/л). Прием олапариба был прекращен. Системная химиотерапия проводилась в связи с прогрессированием заболевания, нарастанием канцероматоза, появлением и нарастанием асцита. В последующем больная получила несколько линий химиотерапии без эффекта и была переведена на симптоматическую терапию. Общая выживаемость составила 112 мес.

Обсуждение

Поддерживающая терапия PARP-ингибиторами у больных РЯ с мутациями генов *BRCA* является эффективным способом увеличения успешности лечения при отсутствии значимого влияния на качество жизни, что подтверждает и данное клиническое наблюдение. Возможность повторного назначения PARP-ингибиторов больным с рецидивирующим течением РЯ активно изучается. В первом исследовании, посвященном изучению эффективности повторных курсов терапии ингибиторами PARP, показано, что у пациенток, которым ранее назначались данные препараты, резистентность при их повторном применении не развивалась, и поэтому они могли получать пользу от повторного назначения ингибиторов PARP. Это было небольшое ретроспективное исследование, в которое включены 22 пациентки случая *BRCAm* РЯ. Больные повторно лечились одним из 3 одобренных FDA ингибиторов PARP: олапарибом (n=6), нирапарибом (n=10) и рукапарибом (n=6). После повторного лечения частичный ответ получен у 3 (13,6%), стабилизация – у 13 (59,1%) больных, в 3 (13,6%) случаях болезнь прогрессировала [30].

В 2018 г. опубликованы предварительные [31] и недавно – окончательные, результаты двойного слепого исследования III фазы OReO/ENGOT Ov-38 (NCT03106987), которые свидетельствуют, что повторное назначение поддерживающей терапии олапарибом (Lynparza) после ответа на химиотерапию на основе препаратов платины приводило к увеличению выживаемости без прогрессирования у пациенток с рецидивами, независимо от *BRCA*-статуса [32]. В исследование были включены 220 пациенток, которые ранее получали 1 линию поддерживающей терапии ингибиторами PARP

продолжительностью не менее 18 мес после химиотерапии первой линии или не менее 12 мес после химиотерапии второй или более поздней линии и продемонстрировали ответ на противорецидивную химиотерапию на основе препаратов платины. В исследование включено 112 больных с рецидивами РЯ *mBRCA* и 108 пациенток с рецидивами РЯ *wtBRCA*, каждая из групп была рандомизирована 2:1 для терапии олапарибом или плацебо. Медиана продолжительности предшествующей терапии PARP-ингибиторами среди *mBRCA* больных составляла от 18,3 до 21,2 мес, среди *wtBRCA* больных – от 12,4 до 12,6 мес. Соответственно, в когорте *mBRCA* и *wtBRCA* ранее назначаемыми ингибиторами PARP были олапариб (91 vs 21,5%), нирапариб (4,5 vs 61%), рукапариб (3 vs 13,5%), велипариб (0 vs 2%), слепая терапия (0 vs 3,5%) и плацебо (по 1,5% в каждом случае). Статус дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) был положительным примерно у 40% *wtBRCA* пациенток и был неизвестен примерно в четверти случаев. Через 12 мес после рандомизации показатели ВБП в группе *mBRCA* больных составили 19% по сравнению с 0% в группе плацебо, в группе *wtBRCA* больных – 14% и 0% соответственно. Преимущество олапариба в отношении ВБП наблюдалось во всех подгруппах и не зависело от статуса HRD, за исключением пациенток, которые получали первичное лечение PARP-ингибиторами в течение короткого времени. Авторы подчеркивают важность определения молекулярных предикторов при осуществлении выбора между схемами системной терапии и терапией ингибиторами PARP.

Эта область является приоритетной для активного изучения именно сейчас, после уже доказанной клиническими исследованиями эффективности терапии PARP-ингибиторами. Имеется пока единственное проспективное рандомизированное клиническое исследование III фазы OReO, поставившее задачу выяснить, полезно ли повторное введение PARP-ингибиторов *mBRCA* больным [32]. У большинства пациентов с HG РЯ неизбежно реализуется врожденная или приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам [34]. Описаны различные гетерогенные механизмы, лежащие в ее основе, к ним относятся снижение внутриклеточных концентраций препарата из-за активизации множественных насосов выброса лекарственных средств из клетки, потеря экспрессии или инактивирующие мутации в белке PARP, восстановление HR посредством реверсивных мутаций *BRCA* и эпигенетической активизации *BRCA1*, защита репликативной вилки, изменения в микроокружении опухоли и др. [33, 34].

Расшифровка молекулярных механизмов устойчивости к PARP-ингибиторам имеет первостепенное значение для разработки новых методов преодоления химиорезистентности, повторного восстановления чувствительности опухоли к

препаратам платины или PARP-ингибиторам [33, 34]. Многообещающими стратегиями являются ингибирование ATR, эпигенетическая ресенсибилизация посредством ингибирования DNMT, ингибирование контрольных точек клеточного цикла, комбинации с антиангиогенной терапией, ингибирование ВЕТ и др. Трансляционные исследования для выяснения механизмов резистентности должны быть включены в будущие клинические испытания, поскольку понимание этих биологи-

ческих механизмов имеет решающее значение для разработки новых терапевтических подходов в лечении распространенного и рецидивного РЯ [33]. Наличие мутаций генов *BRCA1,2* является обоснованием для дополнительной опции – поддерживающей терапии PARP-ингибиторами, улучшающей результаты лечения не только первичного и рецидивного рака яичника, но и при повторном использовании препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Максимов С.Я., Хаджимба А.С., Ильин А.А., Соболев И.В. Роль повторных лапаротомий в лечении больных злокачественными опухолями яичников. Практическая онкология. 2014; 15(4): 176–85. [Maksimov S.Ya., Khadzhimba A.S., Il'in A.A., Sobolev I.V. The role of repeated laparotomies in the treatment of patients with malignant ovarian tumors. Practical Oncology. 2014; 15(4): 176–85. (in Russian)].
2. Porhanova N.V., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Tkachenko N.N., Matsko D.E., Imanyitov E.N. Ovarian cancer patient with germline mutations in both *BRCA1* and *BRCA2* genes. Cancer Genet Cytogenet. 2008; 186(2): 122–4. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.06.012.
3. Смирнова Т.Ю., Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Портной С.М., Жорданова К.И., Гарькавцева Р.Ф., Карпухин А.В. Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов. Tumors of the female reproductive system. 2007; 4: 90–6. [Smirnova T.Yu., Lyubchenko L.N., Pospekhova N.I., Portnoi S.M., Zhordanina K.I., Gar'kavtseva R.F., Karpukhin A.V. Breast and ovarian cancer. The role of hereditary traits. Tumors of the female reproductive system. 2007; 4: 90–6. (in Russian)].
4. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Амosenko Ф.А., Гарькавцева Р.Ф., Заседателев А.С., Наседкина Т.В. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). Молекулярная биология. 2007; 41(1): 37–42. [Fedorova O.E., Lyubchenko L.N., Payanidi Yu.G., Kazubskaya T.P., Amosenko F.A., Gar'kavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Biochip analysis of *BRCA1/2* and *CHEK2* common mutations in ovarian cancer and primary multiple tumors involving the ovaries (Russian population). Molecular Biology. 2007; 41(1): 37–42. (in Russian)].
5. Анисименко М.С., Афанасьева Н.А., Часовникова О.Б., Красильников С.Э., Гуляева Л.Ф., Коваленко С.П. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене *BRCA1* у больных раком яичников в Сибирском регионе. Сибирский онкологический журнал. 2013; 52(4): 39–42. [Anisimenko M.S., Afanasieva N.A., Chasovnikova O.B., Krasilnikov S.E., Gulyaeva L.F., Kovalenko S.P. The incidence of mutation *BRCA1* 5382INS in ovarian cancer patients in Siberian region, Russia. Siberian Journal of Oncology. 2013; 52(4): 39–42. (in Russian)].
6. Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., Kolomiets L. Profile of *BRCA1/BRCA2* mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. Proc Am Assoc Cancer Res. 2018. 59: 320. doi: 0.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13111.
7. Zhang S., Royer R., Li S., McLaughlin J.R., Rosen B., Risch H.A., Fan I., Bradley L., Shaw P.A., Narod S.A. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011; 121(2): 353–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.020.
8. Pal T., Permeth-Wey J., Betts J.A., Krischer J.P., Fiorica J., Arango H., LaPolla J., Hoffman M., Martino M.A., Wakeley K., Wilbanks G., Nicosia S., Cantor A., Sutphen R. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer. 2005; 104(12), 2807–16. https://doi.org/10.1002/ncr.21536.
9. Kentwell M., Dow E., Antill Y., Wrede C.D., McNally O., Higgs E., Hamilton A., Ananda S., Lindeman G.J., Scott C.L. Mainstreaming cancer genetics: A model integrating germline *BRCA* testing into routine ovarian cancer clinics. Gynecol Oncol. 2017; 145(1): 130–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.030.
10. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J., Dobrovic A., Birrer M.J., Webb P.M., Stewart C., Friedlander M., Fox S., Bowtell D., Mitchell G. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012; 30(21): 2654–63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. 2012. Erratum in: J Clin Oncol. 2012; 30(33): 4180.
11. Plaskocinska I., Shipman H., Drummond J., Thompson E., Buchanan V., Newcombe B., Hodgkin C., Barter E., Ridley P., Ng R., Miller S., Dann A., Licence V., Webb H., Tan L.T., Daly M., Ayers S., Rufford B., Earl H., Parkinson C., Duncan T., Jimenez-Linan M., Sagoo G.S., Abbs S., Hulbert-Williams N., Pharoah P., Crawford R., Brenton J.D., Tischkowitz M. New paradigms for *BRCA1/BRCA2* testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. J Med Genet. 2016; 53(10): 655–61. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103902.
12. Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K., Zhang W. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. JAMA. 2011; 306(14): 1557–65. doi: 10.1001/jama.2011.1456. Erratum in: JAMA. 2012 Jan 25; 307(4): 363.
13. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despierre E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benitez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lázaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjaer S.K., Jensen A., Høgdall E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yechezkel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristoffersson U., Olsson H., Borg Å., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012; 307(4): 382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
14. Liu J., Cristea M.C., Frankel P., Neuhausen S.L., Steele L., Engelstaedter V., Matulonis U., Sand S., Tung N., Garber J.E., Weitzel J.N. Clinical characteristics and outcomes of *BRCA*-associated ovarian cancer: genotype and survival. Cancer Genet. 2012; 205(1–2): 34–41. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.01.008.
15. Candido-dos-Reis F.J., Song H., Goode E.L., Cunningham J.M., Fridley B.L., Larson M.C., Alsop K., Dicks E., Harrington P., Ramus S.J., de Fazio A., Mitchell G., Fereday S., Bolton K.L., Gourley C., Michie C., Karlan B., Lester J., Walsh C., Cass I., Olsson H., Gore M., Benitez J.J., Garcia M.J., Andrulis I., Mulligan A.M., Glendon G., Blanco I., Lázaro C., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Montagna M., Alducci E., Sadetzki S., Chetrit A., Kwong A., Kjaer S.K., Jensen A., Høgdall E., Neuhausen S., Nussbaum R., Daly M., Greene M.H., Mai P.L., Loud J.T., Moysich K., Toland A.E., Lambrechts D., Ellis S., Frost D., Brenton J.D., Tischkowitz M., Easton D.F., Antoniou A., Chenevix-Trench G., Gayther S.A., Bowtell D., Pharoah P.D.; for EMBRACE; kConFab Investigators; Australian Ovarian Cancer Study Group. Germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2* and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2015; 21(3): 652–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2497.
16. Fox E., McCuaig J., Demsky R., Shuman C., Chitayat D., Maganti M., Murphy J., Rosen B., Ferguson S., Randall Armel S. The sooner the better: Genetic testing following ovarian cancer diagnosis. Gynecol Oncol. 2015; 137(3): 423–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.057.
17. Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K., Bancroft E., Eeles R., Shanley S., Ardern-Jones A., Norman A., Kaye S.B., Gore M.E. “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. J Clin Oncol. 2008; 26(34): 5530–6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1703.
18. Adams S.F., Marsh E.B., Elmasri W., Halberstadt S., Vandeker S., Sammel M.D., Bradbury A.R., Daly M., Karlan B., Rubin S.C. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with *BRCA* mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011; 123(3): 486–91. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.032.

19. Lorusso D., Scambia G., Pignata S., Sorio R., Amadio G., Lepori S., Mosconi A., Pisano C., Mangili G., Maltese G., Sabbatini R., Artioli G., Gamucci T., Di Napoli M., Capoluongo E., Ludovini V., Raspagliesi F., Ferrandina G. Prospective phase II trial of trabectedin in BRCA-mutated and/or BRCA-unknown phenotype recurrent ovarian cancer patients: the MITO 15 trial. *Ann Oncol.* 2016; 27(3): 487–93. doi: 10.1093/annonc/mdv608.
20. Eisenhauer E.A., Vermorken J.B., van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients [see comments]. *Ann Oncol.* 1997; 8(10): 963–8. doi: 10.1023/a:1008240421028.
21. Cannistra S.A. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004; 351(24): 2519–29. doi: 10.1056/NEJMr041842. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005; 352(1):104.
22. George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14(5): 284–96. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
23. Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S., Carden C.P., Mergui-Roelvink M., Gourley C., De Greve J., Lubinski J., Shanley S., Messiou C., A'Hern R., Tutt A., Ashworth A., Stone J., Carmichael J., Schellens J.H., de Bono J.S., Kaye S.B. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15): 2512–9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9589.
24. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., Konecny G.E., Coleman R.L., Tinker A.V., O'Malley D.M., Kristeleit R.S., Ma L., Bell-McGuinn K.M., Brenton J.D., Cragun J.M., Oaknin A., Ray-Coquard I., Harrell M.I., Mann E., Kaufmann S.H., Floquet A., Leary A., Harding T.C., Goble S., Maloney L., Isaacson J., Allen A.R., Rolfe L., Yelensky R., Raponi M., McNeish I.A. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(1): 75–87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.
25. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C.L., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Fielding A., Spencer S., Dougherty B., Orr M., Hodgson D., Barrett J.C., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(8): 852–61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
26. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santaros A.M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005; 434(7035): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
27. The European Medicines Agency [Internet]. 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [cited 2022 Jan 11].
28. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Mądry R., Christensen R.D., Berek J.S., Dörum A., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balsler J.P., Agarwal S., Matulonis U.A.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–64. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.
29. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., Aghajanian C., Oaknin A., Dean A., Colombo N., Weberpals J.L., Clamp A., Scambia G., Leary A., Holloway R.W., Gancedo M.A., Fong P.C., Goh J.C., O'Malley D.M., Armstrong D.K., Garcia-Donas J., Swisher E.M., Floquet A., Konecny G.E., McNeish I.A., Cameron T., Maloney L., Isaacson J., Goble S., Grace C., Harding T.C., Raponi M., Sun J., Lin K.K., Giordano H., Ledermann J.A.; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10106): 1949–61. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6. Erratum in: *Lancet.* 2017; 390(10106): 1948.
30. Essel K.G., Behbakht K., Lai T., Hand L., Evans E., Dvorak J., Ding K., Konecny G., Moore K.N. PARPi after PARPi in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2021; 35: 100699. doi: 10.1016/j.gore.2021.100699.
31. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebski V., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Poveda A., Pignata S., Friedlander M., Colombo N., Harter P., Fujiwara K., Ray-Coquard I., Banerjee S., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., Pautier P.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1274–84. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
32. Pujade-Lauraine E., Selle F., Scambia G., Asselain B., Marme F., Lindemann K., Colombo N., Madry R., Glasspool R.M., Dubot C., Oaknin A., Zamagni C., Heitz F., Gladieff L., Rubio-Perez M.J., Scollo P., Blakeley C., Shaw B., Ray-Coquard I.L., Redondo A. Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Annals of Oncology.* 2021; 32: 1308–9. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2110.
33. McMullen M., Karakasis K., Madariaga A., Oza A.M. Overcoming Platinum and PARP-Inhibitor Resistance in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12(6): 1607. doi: 10.3390/cancers12061607.
34. Chiappa M., Guffanti F., Bertoni F., Colombo I., Damia G. Overcoming PARPi resistance: Preclinical and clinical evidence in ovarian cancer. *Drug Resist Updat.* 2021; 55: 100744. doi: 10.1016/j.drug.2021.100744.

Поступила/Received 11.02.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 06.07.2022

Принята к публикации/Accepted 25.06.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 16039933700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Фесик Евгения Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6622-7291. Researcher ID (WOS): D-2335-2012.

Иванова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

ВКЛАД АВТОРОВ

Виллерт Алиса Борисовна: разработка концепции и анализ научной работы, клиническая работа, составление черновика рукописи.

Коломиец Лариса Александровна: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фесик Евгения Анатольевна: клиническая часть работы, связанная с патоморфологическими методиками, внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванова Анна Александровна: клиническая часть работы, связанная с молекулярно-генетическими методиками, внесением ценного интеллектуального содержания.

Юнусова Наталья Валерьевна: внесение ценного интеллектуального содержания.

Чуруксаева Ольга Николаевна: клиническая часть работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alisa B. Villert, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: avillert@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 16039933700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

Larisa A. Kolomiets, MD, Professor, Head of Gynecological Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Evgenia A. Fesik, MD, PhD, Pathologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2335-2012.

Anna A. Ivanova, MD, PhD, Clinical Diagnostic Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Natalia V. Yunusova, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Oncogynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alisa B. Villert: study conception, drafting of the manuscript.

Larisa A. Kolomiets: study conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Evgenia A. Fesik: pathomorphological analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Anna A. Ivanova: molecular genetic analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia V. Yunusova: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Olga N. Churuksaeva: data collection and analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.