

Для цитирования: Журман В.Н., Нечушкина В.М. Опыт применения ингибитора поли (АДФ-рибозо) полимеразы олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 35–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-35-42

For citation: Zhurman V.N., Nechushkina V.M. Experience in the use of olaparib poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in maintenance therapy of BRCA-associated ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 35–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-35-42

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ПОЛИ (АДФ-РИБОЗО) ПОЛИМЕРАЗЫ ОЛАПАРИБА В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

В.Н. Журман^{1,2}, В.М. Нечушкина^{3,4}

ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток, Россия¹

Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59.

E-mail: varvara2007@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Владивосток, Россия²

Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2²

«Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО»,

г. Москва, Россия³

Россия, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 1, стр. 1³

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Минздрава России,

г. Нижний Новгород, Россия⁴

Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1⁴

Аннотация

Цель исследования – определить частоту мутаций генов *BRCA1/2*, эффективность лечения рака яичников в зависимости от их наличия и эффективность применения олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. **Материал и методы.** В ретроспективный анализ включено 355 пациенток с серозным раком яичников high-grade, I–IV стадий. Обследование на мутацию в гене *BRCA1/2* выполнялось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». **Результаты.** Мутации в генах *BRCA1/2* выявлены у 98 из 355 (27,6 %) пациенток. Мутации гена *BRCA1+* выявлены у 62 из 230 больных раком яичников III–IV стадий (27,0 %), гена *BRCA2* – у 9 из 230 (3,9 %). При раке яичников III–IV стадий мутации генов *BRCA* отсутствовали у 159 из 230 (69,1 %) больных. Медиана времени до прогрессирования при III–IV стадиях заболевания с мутацией в гене *BRCA1* составила 22,0 мес, в гене *BRCA2* – 27,0 мес, без мутаций в генах *BRCA1/2* – 17,0 мес, медиана продолжительности жизни – 70,0; 65,0 и 45,0 мес соответственно. Пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий с мутацией в генах *BRCA1/2* были разделены на две группы. Первую группу (6 из 26, 23,1 %) составили пациентки с серозной карциномой яичников high-grade III–IV стадий, получавших олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии химиотерапии, вторую группу (20 из 26, 76,9 %) составили пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий, получавшие олапариб в поддерживающем режиме после 2-й и более линий химиотерапии. **Заключение.** Наличие мутаций генов *BRCA1/2* значимо увеличило медиану продолжительности жизни пациенток с серозным раком яичников III–IV стадий, а выполнение первичной циторедукции значимо улучшало общую выживаемость и выживаемость до прогрессирования. Поддерживающая терапия олапарибом более целесообразна после 1-й линии лечения, нежели после последующих.

Ключевые слова: рак яичников, *BRCA1/2* мутация, олапариб, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

EXPERIENCE IN THE USE OF OLAPARIB POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITORS IN MAINTENANCE THERAPY OF BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER

V.N. Zhurman^{1,2}, V.M. Nechushkina^{3,4}

Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia¹

59, Russkaya St., 690105, Vladivostok, Russia. E-mail: varvara2007@yandex.ru¹

Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia²

22, Ostryakov Ave., 690002, Vladivostok, Russia²

Scientific and Educational Center "Eurasian Cancer Program" EAFO, Moscow, Russia³

1, Volokolamskoe sh., 125080, Moscow, Russia³

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia⁴

10/1, Minin and Pozharsky pl., 603005, Nizhny Novgorod, Russia⁴

Abstract

Aim to study the frequency of *BRCA1/2* gene mutations, the efficacy of ovarian cancer therapy depending on the presence of *BRCA1/2* mutations as well as the efficacy of olaparib maintenance therapy in BRCA-associated ovarian cancer. **Material and Methods.** The retrospective analysis included 355 patients with high-grade, stage I–IV serous ovarian cancer. The examination for a mutation in the *BRCA1/2* gene was carried out within the framework of the program "Improvement of molecular genetic diagnostics in the Russian Federation in order to increase the effectiveness of antitumor treatment". **Results.** Mutations in the *BRCA1/2* genes were detected in 98 out of 355 (27.6 %) patients. Mutations of the *BRCA1+* gene were detected in 62 out of 230 patients with ovarian cancer of stages IIIC–IV (27.0 %), the *BRCA2* gene – in 9 out of 230 (3.9 %). In ovarian cancer of stages III–IV, *BRCA* gene mutations were absent in 159 of 230 (69.1 %) patients. The median time to progression in stages III–IV of the disease with a mutation in the *BRCA1* gene was 22.0 months, in the *BRCA2* gene – 27.0 months, in patients without mutations in the *BRCA1/2* genes – 17.0 months, median life expectancy – 70.0; 65.0 and 45.0 months, respectively. Patients with serous ovarian carcinoma of high-grade I–IV stages with the presence of mutations in the *BRCA1/2* genes were divided into two groups. The first group (6 out of 26 patients, 23.1 %) consisted of patients with stage IIIC–IV high-grade serous ovarian carcinoma, who received olaparib as maintenance therapy after the 1st line of chemotherapy, the second group (20 out of 26 patients, 76.9 %) were patients with stage I–IV high-grade serous ovarian carcinoma, who received olaparib in maintenance mode after 2 or more lines of chemotherapy. **Conclusion.** The presence of *BRCA1/2* gene mutations significantly increased the median life expectancy of patients with stage IIIC–IV serous ovarian cancer, and primary cytoreduction significantly improved both overall survival and survival to progression in this group of patients. Maintenance therapy with olaparib is more appropriate after the 1st line of treatment than after subsequent ones.

Key words: ovarian cancer, *BRCA1/2* mutation, olaparib, overall survival, progression-free survival.

Введение. Несмотря на имеющийся арсенал противоопухолевых лекарственных препаратов, результаты лечения распространенных форм рака яичников остаются неудовлетворительными. Около 10–15 % больных раком яичников имеют мутацию в генах *BRCA1/2*, при серозной карциноме высокой степени злокачественности (high-grade) – до 50 % [1, 2]. В нормально функционирующей клетке продукты этих генов задействованы в синтезе белков, контролирующих репарацию двухцепочечных повреждений ДНК для стабильного состояния генома и предотвращения накопления ошибок. Изменение функциональности генов *BRCA* приводит к сбою контроля клеточного деления и перерождению клетки в злокачественную. Наиболее чувствительными к таким изменениям экспрессии генов являются клетки молочной железы и яичников [3, 4]. Большинство из более чем 9000 полиморфизмов генов *BRCA* не оказывают значительного влияния

на вероятность развития рака. К вызывающим малигнизацию клеток относят более 3500 однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [5, 6]. Мутации в генах *BRCA* могут быть соматическими или герминальными. Носители герминальных мутаций *BRCA1/2* имеют повышенный риск развития рака молочной железы, яичников и некоторых других новообразований [7–9]. При соматических мутациях нарушение функции генов *BRCA* проявляется на уровне одной клетки, которая впоследствии может дать начало опухоли. ПАРП-ингибиторы лишают опухолевые клетки механизма восстановления одноцепочечных разрывов ДНК, что способствует их гибели [10]. Клетки опухоли яичников, содержащие варибельные гены *BRCA*, особенно чувствительны к ПАРП-ингибиторам, в частности к олапарибу [11–14].

Целью исследования является изучение частоты мутаций генов *BRCA1/2*, эффективности лече-

Таблица 1/Table 1

Частота мутаций генов *BRCA1/2* при серозной карциноме яичников high-grade
Frequency of *BRCA1/2* mutations in high-grade serous ovarian carcinoma

Мутации/ Mutations	I стадия/ Stage I	II стадия/ Stage II	III стадия/ Stage III	IV стадия/ Stage IV
Ген <i>BRCA1</i> +/ The <i>BRCA1</i> + gene	10 (14,3 %)	8 (27,6 %)	48 (25,1 %)	20 (30,8 %)
Ген <i>BRCA2</i> +/ The <i>BRCA2</i> + gene	1 (1,4 %)	1 (3,4 %)	7 (3,7 %)	3 (4,6 %)
Не выявлены/ Not identified	59 (84,3 %)	20 (69,0 %)	136 (71,2 %)	42 (64,6 %)
Всего/Total	70 (100 %)	29 (100 %)	191 (100 %)	65 (100 %)

ния рака яичников в зависимости от их наличия и эффективности олапариба в поддерживающей терапии в 1-й линии и при рецидивах заболевания.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включено 355 пациенток с гистологически подтвержденным серозным раком яичников high-grade I–IV стадий, получавших лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере в период с 2016 по 2021 г. Обследование на мутацию в генах *BRCA1/2* выполнялось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (<http://www.cancergenome.ru>) на базе референсной лаборатории (лаборатория фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН) методом секвенирования нового поколения (NGS – Next Generation Sequencing) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе лаборатории Приморского краевого онкологического диспансера. Методом NGS обследовано 322 (90,7 %) пациентки, методом ПЦР – 33 (9,3 %) из 355 пациенток. Пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий с наличием мутации в генах *BRCA1/2* были разделены на 2 группы:

– первую группу составили пациентки с серозной карциномой яичников high-grade III–IV стадий, получавшие олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии при полном или частичном ответе (6 из 26; 23,1 %);

– во вторую группу вошли пациентки с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий (20 из 26; 76,9 %), получавшие олапариб в поддерживающем режиме после 2-й и более линий лечения при полном или частичном ответе на платиносодержащую химиотерапию.

Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26».

Результаты

В период с 2016 по 2021 г. обследованы 355 пациенток с серозной карциномой яичников high-grade на наличие мутаций генов *BRCA1/2*. Из них у 257 (72,4 %) мутаций не обнаружено, у 98 (27,6 %) мутации были выявлены. Рак яичников I стадии был диагностирован у 19,7 %, II стадии – у 8,2 %, III стадии – у 53,8 % и IV стадии – у 18,3 % (табл. 1). Таким образом, у 86 из 98 (87,8 %) пациенток с BRCA-ассоциированной серозной карциномой яичников high-grade определялась мутация гена *BRCA1*, у 12 (12,2 %) – мутация гена *BRCA2*. Наиболее частая мутация с.5266dupC отмечена у 46,5 % пациенток с мутацией гена *BRCA1*. Частота мутаций с.4035delA, с.68_69delAG и с.1961delA составила 10,5; 5,8 и 4,6 % соответственно. У BRCA2-положительных носителей чаще всего встречалась делеция с.6174delT (41,7 % пациенток).

Наибольшую долю в исследовании составили пациентки с серозным раком яичников high-grade III–IV стадией (n=229), из них мутации гена *BRCA1* выявлены у 68 (29,7 %), гена *BRCA2* – у 10 (4,4 %), отсутствовали мутации у 178 (77,7 %). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) у пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила $22,0 \pm 3,1$ мес, гена *BRCA2* – $27,0 \pm 7,3$ мес, без мутаций – $17,0 \pm 1,1$ мес ($p > 0,05$; рис. 1). Медиана продолжительности жизни (ПЖ) пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила $70,0 \pm 10,6$ мес, гена *BRCA2* – $65,0 \pm 8,4$ мес, без мутаций – $45,0 \pm 5,2$ мес (рис. 2). Отмечены значимые различия общей выживаемости пациенток с мутациями гена *BRCA1* и без мутаций генов *BRCA1/2* ($p = 0,004$).

Если на первом этапе лечения рака яичников III–IV стадий была проведена неoadъювантная химиотерапия, медианы ПЖ и ВДП составили при наличии мутации генов *BRCA1/2* – $62,0 \pm 6,0$ и $16,0 \pm 2,84$ мес, в отсутствие мутаций – $35,0 \pm 3,2$ и $15,0 \pm 1,5$ мес. Выполнение первичной циторедукции значимо улучшало медианы ПЖ и ВДП при наличии мутаций генов *BRCA1/2* – $107,0 \pm 26,3$ и $26,0 \pm 2,1$ мес соответственно ($p = 0,01$, при сравнении с аналогичными показателями в группе неoadъювантной химиотерапии). Медианы ПЖ и

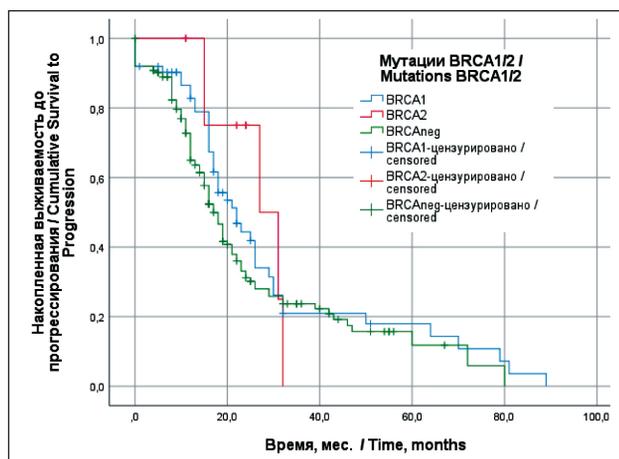


Рис. 1. Выживаемость до прогрессирования у пациенток с серозным раком яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от наличия мутаций генов *BRCA* 1/2 (метод Каплана–Мейера)

Fig. 1. Survival to progression in patients with stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to *BRCA* 1/2 gene mutation status (Kaplan–Meyer method)

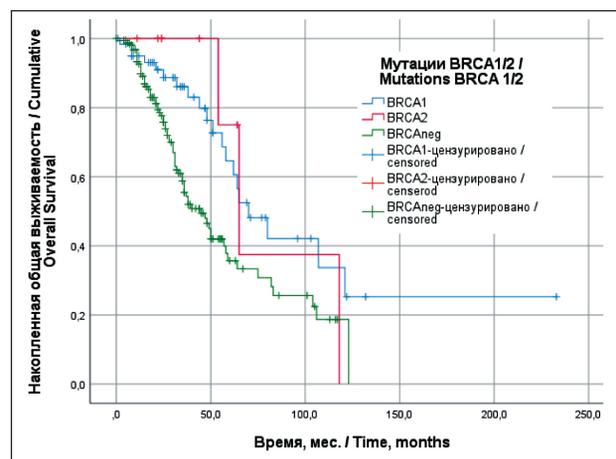


Рис. 2. Общая выживаемость пациенток с серозным раком яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от наличия мутаций генов *BRCA* 1/2 (метод Каплана–Мейера)

Fig. 2. Overall survival of patients with s stage III–IV high-grade serous ovarian cancer by *BRCA* 1/2 gene mutation status (Kaplan–Meyer method)

ВДП при раке яичников IIIС–IV стадий в отсутствие мутаций после первичной циторедукции составили $50,0 \pm 7,2$ мес и $19,0 \pm 1,4$ мес и значительно не отличались от аналогичных показателей в группе неoadьювантной химиотерапии (табл. 2).

При полной или оптимальной первичной циторедукции медиана ВДП была значимо выше (на 3 мес) только у пациенток с мутацией *BRCA1* ($p=0,04$) по сравнению с больными без мутаций в генах *BRCA1/2*. Отмечается тенденция лучшей медианы продолжительности жизни у пациенток с наличием мутации *BRCA1* – 121,0 мес, у пациенток без мутаций в генах *BRCA1/2* – 59,0 мес, однако различия незначимы ($p=0,12$). У пациенток с первичной циторедукцией в неоптимальном объеме отмечаются значимо лучшие показатели медианы времени до прогрессирования при наличии мутации в гене *BRCA1* – 25,0 мес, у пациенток без мутаций в генах *BRCA1/2* – 18,0 мес ($p=0,04$). При полной/оптимальной первичной циторедукции

отмечена тенденция к увеличению медианы ПЖ как в группе в целом, так и в подгруппах по сравнению с больными с неоптимальной первичной циторедукцией, однако различия незначимы. В то же время при анализе ВБП отмечено значимое ее улучшение при полной/оптимальной первичной циторедукции в группе в целом ($24,0 \pm 2,0$ vs $18,0 \pm 0,9$ мес, $p=0,02$), а также у больных без мутаций генов *BRCA1/2* ($23,0 \pm 2,6$ vs $18,0 \pm 2,2$ мес, $p=0,04$) (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты анализа лечения пациенток с интервальной циторедукцией, большинству из них выполнена неоптимальная циторедукция. Отмечено значимое увеличение медианы ВДП при полной/оптимальной первичной циторедукции в группе в целом ($29,0 \pm 9,0$ vs $15,0 \pm 1,6$ мес, $p=0,02$), а также у больных без мутаций генов *BRCA1/2* ($20,0 \pm 20,1$ vs $13,0 \pm 1,3$ мес, $p=0,03$).

Из 98 пациенток с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий, у которых были выявле-

Таблица 2/ Table 2

Продолжительность жизни и время до прогрессирования при серозном раке яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от типа операции и мутации *BRCA1/2*

Life expectancy and time to progression in patients with s stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to the type of surgery and *BRCA1/2* mutation status

Мутации/ Mutations	ПЦР/PCR		ИЦР/ICR		p
	Медиана ВДП, мес/ Median time to progress, month	Медиана ПЖ, мес/ Median life expectancy, months	Медиана ВДП, мес/ Median time to progress, month	Медиана ПЖ, мес/ Median life expectancy, months	
Гены <i>BRCA1/2</i> / <i>BRCA1/2</i> genes	$26,0 \pm 2,1$	$107,0 \pm 26,3$	$16,0 \pm 2,4$	$62,0 \pm 6,0$	0,01 (ВБП/PFS) 0,01 (ОБ/OS)
Не выявлены/ Not identified	$19,0 \pm 1,4$	$50,0 \pm 7,2$	$15,0 \pm 1,5$	$35,0 \pm 3,2$	0,14 (ВБП/PFS) 0,07 (ОБ/OS)
Всего/Total	$21,0 \pm 1,4$	$70,0 \pm 13,3$	$16,0 \pm 0,8$	$48,0 \pm 9,2$	0,01 (ВБП/PFS) 0,01 (ОБ/OS)

Таблица 3/Table 3

Продолжительность жизни и время до прогрессирования при серозном раке яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от вида первичной циторедукции и наличия мутаций генов BRCA1/2
Life expectancy and time to progression in patients with s stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to the type of primary cytoreduction and the presence of BRCA1/2 gene mutations

Мутации/Mutations	n	Медиана ПЖ, мес/ Median life expectancy, months	p ^a	Медиана ВВП, мес/ Median time without progression, months	p ^a
Первичная циторедукция полная и оптимальная/Primary cytoreduction is complete and optimal					
Ген BRCA1+/ The BRCA1+ gene	17	121,0	0,88	26,0 ± 3,2	0,19
Ген BRCA2+/ The BRCA2+ gene	1	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Не выявлены/Not identified	47	59,0 ± 25,3	0,12	23,0 ± 2,6	0,04
Всего/Total	65	82,0 ± 17,2	0,14	24,0 ± 2,0	0,02
Первичная циторедукция неоптимальная/Primary cytoreduction is suboptimal					
Ген BRCA1+/ The BRCA1+ gene	22	107,0 ± 28,6	0,88	25,0 ± 5,1	0,19
Ген BRCA2+/ The BRCA2+ gene	2	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Не выявлены/Not identified	59	49,0 ± 2,4	0,12	18,0 ± 2,2	0,04
Всего/Total	83	58,0 ± 10,5	0,14	18,0 ± 0,9	0,02

Примечания: ^a – при сравнении аналогичных показателей в группах полной/оптимальной и неоптимальной циторедукции; ^b – показатели невозможно вычислить вследствие малого числа нецензурированных наблюдений.

Notes: ^a – when comparing similar values in groups of full/optimal and non-optimal cytoreduction; ^b – values cannot be calculated due to the small number of uncensored observations.

Таблица 4/Table 4

Продолжительность жизни и время до прогрессирования при серозном раке яичников high-grade IIIС–IV стадий в зависимости от вида интервальной циторедукции и наличия мутаций генов BRCA1/2
Life expectancy and time to progression in patients with stage III–IV high-grade serous ovarian cancer according to the type of interval cytoreduction and the presence of BRCA1/2 gene mutations

Мутации/Mutations	n	Медиана ПЖ, мес/ Median life expectancy months	p ^a	Медиана ВВП, мес/ Median time without progression months	p ^a
Интервальная циторедукция полная и оптимальная/Interval cytoreduction is complete and optimal					
Ген BRCA1+/ The BRCA1+ gene	4	56,0 ± 9,2	0,49	16,0 ± 9,5	0,32
Ген BRCA2+/ The BRCA2+ gene	1	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Не выявлены/Not identified	8	31,0 ± 21,9	0,22	20,0 ± 20,1	0,03
Всего/Total	13	56,0 ± 9,0	0,17	29,0 ± 9,0	0,02
Интервальная циторедукция неоптимальная/Interval cytoreduction is suboptimal					
Ген BRCA1+/ The BRCA1+ gene	16	62,0 ± 19,9	0,49	13,0 ± 2,8	0,32
Ген BRCA2+/ The BRCA2+ gene	5	65,0 ± 8,4	– ^b	27,0 ± 13,1	– ^b
Не выявлены/Not identified	47	35,0 ± 3,1	0,22	13,0 ± 1,3	0,03
Всего/Total	68	38,0 ± 8,8	0,17	15,0 ± 1,6	0,02

Примечания: ^a – при сравнении аналогичных показателей в группах полной/оптимальной и неоптимальной циторедукции; ^b – показатели невозможно вычислить вследствие малого числа нецензурированных наблюдений.

Notes: ^a – when comparing similar values in groups of full/optimal and non-optimal cytoreduction; ^b – values cannot be calculated due to the small number of uncensored observations.

ны мутации генов BRCA1/2, 26 (26,5 %) получали олапариб. Они были разделены на две группы, которые были исследованы отдельно. Первую группу составили 6 (23,1 %) пациенток с серозной

карциномой яичников high-grade IIIС–IV стадий, получавших олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии при полном или частичном ответе на нее.

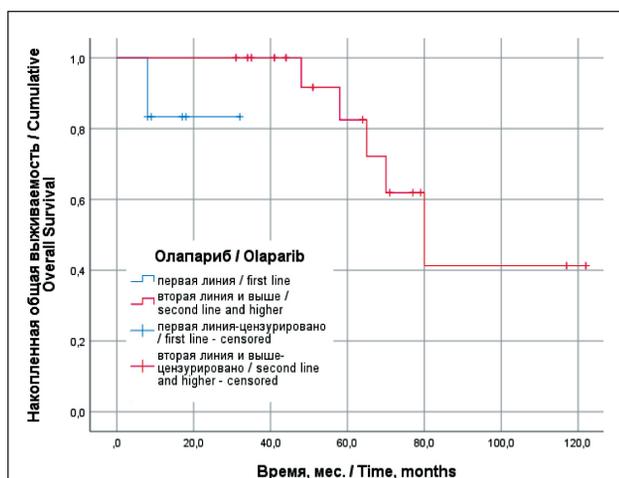


Рис. 3. Общая выживаемость при раке яичников в зависимости от сроков назначения олапариба (метод Каплана–Мейера)

Fig. 3. Overall survival in ovarian cancer patients according to the time of olaparib administration (Kaplan–Meyer method)

Вторую группу составили 20 (76,9 %) пациенток с серозной карциномой яичников high-grade I–IV стадий, получавших олапариб в поддерживающем режиме после 2-й и более линий химиотерапии. Несмотря на малочисленность групп и небольшой период наблюдения, отмечено, что при назначении олапариба в 1-й линии медиана ПЖ не достигнута, в то время как при применении препарата при рецидивах медиана ПЖ составила $80 \pm 9,6$ мес (различия незначимы) (рис. 3). Медиана ВДП при применении препарата в 1-й линии лечения не достигнута, при назначении по поводу рецидивов составила $23,0 \pm 2,3$ мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были анемия (17,1 %) и нейтропения (6,8 %), что потребовало отмены препарата и купирования осложнений, далее лечение было продолжено. Других нежелательных явлений не зафиксировано.

Обсуждение

На данный момент при впервые выявленном раке яичников обязательно проводится тестирование на наличие мутации генов *BRCA1/2* [15]. На долю наиболее частой в российской популяции мутации *BRCA1* 5382insC приходится 68 % [7]. Результаты исследования OVATAR показали, что примерно в половине случаев в российской популяции встречаются редкие мутации [16]. В нашем исследовании отмечена такая же тенденция. *BRCA*-ассоциированный рак яичников имеет агрессивное течение, но, учитывая высокую чувствительность к препаратам платины, длительное время сохраняет ответ на цитостатическую терапию. В работе А. Tyulyandina et al. [17] при оценке отдаленных результатов лечения в зависимости от мутаций генов *BRCA1/2* медиана ВДП при их наличии составила 18,3 мес, в отсутствие – 16,7 мес, различия статистически незначимы. Также

не выявлены различия в медиане ПЖ, в группе наследственного и спорадического рака она составила 71,9 и 79,1 мес соответственно.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SOLO1 изучало применение олапариба у пациенток с серозным и эндометриоидным раком яичников high-grade III–IV стадий с мутациями в генах *BRCA* и полным или частичным клиническим ответом на платиносодержащую химиотерапию 1-й линии. При медиане наблюдения в группе олапариба – 56 мес и в группе плацебо – 60 мес медиана ВДП при применении олапариба составила 56 мес, в группе плацебо – 13,8 мес (ОР 0,33 [95 % ДИ 0,25–0,43]) [18]. В двойном слепом рандомизированном исследовании SOLO2/ENGOT-Ov21 олапариб назначался при платиночувствительном рецидиве *BRCA*-ассоциированного рака яичников с полным или частичным клиническим ответом на платиносодержащую химиотерапию, что увеличило медиану ВДП на 13,6 мес по сравнению с плацебо [19].

По данным проведенного нами ретроспективного анализа, медиана ВДП у пациенток с серозным раком яичников high-grade III–IV стадий с мутацией в гене *BRCA1* составила $22,0 \pm 3,1$ мес, гена *BRCA2* – $27,0 \pm 7,3$ мес, без мутаций – $17,0 \pm 1,1$ мес. Медиана ПЖ у пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила $70,0 \pm 10,6$ мес, гена *BRCA2* – $65,0 \pm 8,4$ мес, без мутаций – $45,0 \pm 5,2$ мес. Несмотря на малочисленность групп и небольшой период наблюдения, отмечено, что при назначении олапариба в 1-й линии медиана ПЖ не достигнута, в то время как при применении препарата при рецидивах медиана ПЖ составила $80 \pm 9,6$ мес (различия незначимы). Медиана ВДП при применении препарата в 1-й линии лечения не достигнута, при назначении по поводу рецидивов она составила $23,0 \pm 2,3$ мес. Частота нежелательных явлений в нашем анализе сопоставима с данными литературы [20, 21]. Создается впечатление о большей целесообразности применения олапариба при поддерживающей терапии после 1-й линии лечения *BRCA*-ассоциированного рака яичников. К аналогичным выводам приводит сопоставление результатов исследований SOLO-1 и SOLO-2 [18, 19].

Заключение

Наличие мутаций генов *BRCA1/2* значительно увеличило медиану продолжительности жизни пациенток с серозным раком яичников III–IV стадий, а выполнение первичной циторедукции значительно улучшало как общую выживаемость, так и выживаемость до прогрессирования в этой группе больных. Поддерживающая терапия олапарибом более целесообразна после 1-й линии лечения, нежели после последующих.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lee M.V., Katabathina V.S., Bowerson M.L., Mityul M.I., Shetty A.S., Elsayes K.M., Balachandran A., Bhosale P.R., McCullough A.E., Menias C.O. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2017; 37(4): 1005–23. doi: 10.1148/rg.2017160144.
- Human Genome Variation Society [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. URL: <https://www.hgvs.org/>.
- Huang Y.W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(2): 9380. doi: 10.1097/MD.00000000000009380.
- Tung N.M., Garber J.E. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer*. 2018; 119(2): 141–52. doi: 10.1038/s41416-018-0127-5.
- Dalton H.J., Coleman R.L. New biologic frontiers in ovarian cancer: Olaparib and PARP inhibition. *Am J Hematol Oncol*. 2015; 11(5): 5–12.
- Kechin A.A., Boyarskikh U.A., Ermolenko N.A., Tyulyandina A.S., Lazareva D.G., Avdalyan A.M., Tyulyandin S.A., Kushlinskii N.E., Filipenko M.L. Loss of Heterozygosity in BRCA1 and BRCA2 Genes in Patients with Ovarian Cancer and Probability of Its Use for Clinical Classification of Variations. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 165(1): 94–100. doi: 10.1007/s10517-018-4107-9.
- Hamel N., Feng B.J., Foretova L., Stoppa-Lyonnet D., Narod S.A., Imyanitov E., Sinilnikova O., Tihomirova L., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Hansen T., Nielsen F.C., Thomassen M., Yannoukakos D., Konstantopoulou I., Zajac S., Ciernikova S., Couch F.J., Greenwood C.M., Goldgar D.E., Foulkes W.D. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(3): 300–6. doi: 10.1038/ejhg.2010.203.
- Huang K.L., Liu Y.L., Hsu Y.Y., Kuo W.L. Retrospective Analysis of Clinicopathological Features and Familial Cancer History of Synchronous Bilateral Breast Cancer. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(9): 1203. doi: 10.3390/healthcare9091203.
- Батенева Е.И., Мецераков А.А., Крохина О.В., Петровский А.В., Рахимов А.А., Кадоchnikова В.В., Трофимов Д.Ю., Любченко Л.Н. Однонуклеотидные полиморфизмы: роль в развитии рака молочной железы и перспективы клинического применения. *Malignant Tumours* 2015; 2: 3–12. [Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Krokhina O.V., Petrovsky A.V., Ragimov A.A., Kadochnikova V.V., Trofimov D., Lyubchenko L. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. *Malignant Tumours* 2015; 2: 3–12. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-2-3-12.
- Hunderhill C., Toulmonde M., Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2011; 22(2): 268–79. doi: 10.1093/annonc/mdq322.
- Anastasia P.J. Olaparib in Epithelial Ovarian Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2016; 7(7): 756–61.
- Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa 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.
- Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D., Parker K.M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N.J., Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005; 434(7035): 913–7. doi: 10.1038/nature03443. Erratum in: *Nature*. 2007; 447(7142): 346.
- Evers B., Drost R., Schut E., de Bruin M., van der Burg E., Derksen P.W., Holstege H., Liu X., van Druenen E., Beverloo H.B., Smith G.C., Martin N.M., Lau A., O'Connor M.J., Jonkers J. Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(12): 3916–25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4953.
- Тюляндина С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11(3s2): 164–76. [Tyulyandina S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nchushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Urmanceeva A.F., Khokhlova S.V. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and cancer of the fallopian tubes. *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines*. 2021; 11(3s2): 164–76. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
- Tyulyandina A., Kekeeva T., Karaseva V., Gorbunova V., Kolomiets L., Filipenko M., Demidova I., Lyubchenko L., Imyanitov E., Cherdynseva N., Moliaka Y., Vodolazhky D., Andreev S., Statsenko G., Saevets V., Khokhlova S., Tkachenko S., Koroleva I., Lisyanskaya A., Tjulandin S. Comprehensive analysis of germline and somatic BRCA1/2 mutations in ovarian cancer population: Interim analysis of OVATAR prospective study. *J. Clin. Oncol*. 2017. 35(15).
- Tyulyandina A., Harrison D., Yin W., Stepanova E., Kochenkov D., Solomko E., Peretolchina N., Daeyaert F., Joos J.B., Van Aken K., Byakhov M., Gavrilova E., Tjulandin S., Tsimafeyev I. Alofanib, an allosteric FGFR2 inhibitor, has potent effects on ovarian cancer growth in preclinical studies. *Investigational new drugs*. 2017; 35(2): 127–133. doi: 10.1007/s10637-016-0404-1.
- Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W.H., Holmes E., Lowe E.S., DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(12): 1721–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021; 22(12): 539.
- Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A., Asher R., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Pignata S., Friedlander M., Baldoni A., Park-Simon T.W., Tamura K., Sonke G.S., Lisyanskaya A., Kim J.H., Filho E.A., Milenkova T., Lowe E.S., Rowe P., Vergote I., Pujade-Lauraine E.; 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 final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 620–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J., Mitchell G., Fried G., Stemmer S.M., Hubert A., Rosengarten O., Steiner M., Loman N., Bowen K., Fielding A., Domchek S.M. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 244–50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
- Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M., Scott C., Weitzel J.N., Oaknin A., Loman N., Lu K., Schmutzler R.K., Matulonis U., Wickens M., Tutt A. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010; 376(9737): 245–51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60893-8.

Поступила/Received 27.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 16.01.2023

Принята к публикации/Accepted 06.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Журман Варвара Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток, Россия). E-mail: varvara2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6927-3336.

Нечушкина Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и главный научный сотрудник, «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО» (г. Москва, Россия); профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Журман Варвара Николаевна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи.

Нечушкина Валентина Михайловна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Varvara N. Zhurman, MD, PhD, Oncologist, Primorsky Regional Cancer Center; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Vladivostok, Russia). E-mail: varvara2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6927-3336.

Valentina M. Nechushkina, MD, DSc, Deputy Director for Research, Chief Researcher, Scientific and Educational Center “Eurasian Cancer Program” EAFO (Moscow, Russia); Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Varvara N. Zhurman: study design, data collection, data analysis, writing of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Valentina M. Nechushkina: study design, data collection, data analysis, writing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.