

Опыт применения олапариба в лечении BRCA-ассоциированных опухолей в реальной клинической практике. Олапариб в режиме Re-Challenge. Наблюдательное исследование

А.В. Султанбаев^{✉1}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹, А.А. Фатихова¹, А.А. Измайлов^{1,2}, О.Н. Липатов², Р.Т. Аюпов¹, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова², Г.А. Серебренников²

¹ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. PARP-ингибитор олапариб демонстрирует обнадеживающие результаты при лечении пациентов с BRCA-ассоциированными опухолями. Выявление новых опухолей, развитие которых обусловлено нарушениями в гене *BRCA*, также ведет к расширению показаний к применению PARP-ингибиторов. Применение PARP-ингибиторов улучшило результаты лечения при раке яичников, молочной, предстательной и поджелудочной желез по сравнению со стандартными схемами лекарственной терапии, при этом демонстрируя умеренный токсический профиль. Все это делает олапариб значимой опцией в планировании тактики лечения данной категории пациентов.

Цель. Оценка эффективности олапариба в условиях реальной клинической практики в нашем регионе и демонстрация клинического опыта, накопленного в региональном онкологическом диспансере.

Материалы и методы. Проанализированы случаи лечения олапарибом в ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. В исследование включены 79 пациентов.

Результаты. Среди пациентов, получающих олапариб, медиана выживаемости без прогрессирования достигла 12 мес, наилучшим ответом стала стабилизация заболевания. Среди пациентов, получавших олапариб в режиме Re-Challenge, медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес, наилучший ответ – стабилизация заболевания.

Заключение. Олапариб показал удовлетворительные результаты при применении в реальной клинической практике.

Ключевые слова: BRCA, олапариб, рак яичников, рак молочной железы, PARP-ингибиторы, Re-Challenge

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Насретдинов А.Ф., Фатихова А.А., Измайлов А.А., Липатов О.Н., Аюпов Р.Т., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А., Серебренников Г.А. Опыт применения олапариба в лечении BRCA-ассоциированных опухолей в реальной клинической практике. Олапариб в режиме Re-Challenge. Наблюдательное исследование. Современная Онкология. 2022;24(2):221–225.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201550

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАОУ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАОУ РКОД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАОУ РКОД. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Насретдинов Айнура Фанатович – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГАОУ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Фатихова Альфия Азатовна – врач-онколог VIII хирургического отд.-ния ГАОУ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7821-0188

Измайлов Адель Альбертович – д-р мед. наук, гл. врач ГАОУ РКОД, проф. каф. урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Липатов Олег Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: lipatovoleg@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8867-504X

Аюпов Рустем Талгатович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГАОУ РКОД. E-mail: ru2003@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6769-7194

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАОУ РКОД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Серебренников Григорий Андреевич – ординатор каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: g.serebrennikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7082-0085

[✉]Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Alfiya A. Fatikhova – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7821-0188

Adel A. Izmailov – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Oleg N. Lipatov – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: lipatovoleg@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8867-504X

Rustam T. Ayupov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: ru2003@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6769-7194

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Irina A. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Grigori A. Serebrennikov – Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: g.serebrennikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7082-0085

Experience with olaparib in the treatment of BRCA-associated tumors in real clinical practice. Observational study

Alexander V. Sultanbaev^{✉1}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Shamil I. Musin¹, Ainur F. Nasretdinov¹, Alfya A. Fatikhova¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Oleg N. Lipatov², Rustam T. Ayupov¹, Nadezda I. Sultanbayeva¹, Irina A. Menshikova², Grigori A. Serebrennikov²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. PARP inhibitor olaparib shows encouraging results in the treatment of patients with BRCA-associated tumors. The detection of new tumors associated with abnormalities of the *BRCA* gene, also can lead to the expansion of PARP inhibitors application. The application of PARP inhibitors improved treatment outcomes for ovarian, breast, prostate and pancreatic cancers in comparison with standard drug therapy regimens, demonstrating the moderate toxicity profile. All this makes olaparib the significant option in planning the tactics of treatment of this category of patients.

Aim. Assess the efficacy of olaparib in real clinical practice conditions in our region and to demonstrate the clinical experience accumulated in the regional clinical oncology dispensary.

Materials and methods. We analyzed the cases of the treatment with olaparib in the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan. The study included 79 patients.

Results. Median progression-free survival reached 12 months and the best response was the stabilization of the disease among patients receiving olaparib. Median progression-free survival was 6 months and the best response was the stabilization of the disease among the patients treated with olaparib during Re-Challenge regimen.

Conclusion. Olaparib applying in real clinical practice demonstrated satisfactory results.

Keywords: BRCA, olaparib, ovarian cancer, breast cancer, PARP inhibitors, Re-Challenge

For citation: Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin ShI, Nasretdinov AF, Fatikhova AA, Izmailov AA, Lipatov ON, Ayupov RT, Sultanbayeva NI, Menshikova IA, Serebrennikov GA. Experience with olaparib in the treatment of BRCA-associated tumors in real clinical practice. Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):221–225. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201550

PARP-ингибиторы [поли(АДФ-рибоза)-полимеразы] – класс препаратов, влияющих на механизмы репарации одноцепочечных разрывов ДНК, что фатально для клеток, имеющих дефицит системы репарации двухцепочечных разрывов. Последнее характерно для генетической патологии в генах *BRCA1* и *BRCA2*, имеющей наследственный характер [1, 2]. Достаточно важным предполагается тот факт, что в группе здоровых носителей герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* риск возникновения злокачественных новообразований остается высоким, и необходимы мероприятия по скринингу [3]. Результаты научных достижений ведущего онкогенетика России профессора Е.Н. Имянитова позволили оптимизировать молекулярную диагностику в онкологии. Под его руководством проводятся масштабные исследования по изучению наследственного рака у представителей различных национальностей, что позволяет упорядочить подходы к молекулярно-генетическому тестированию у различных групп пациентов и их здоровых родственников [4–6]. Также следует отметить работы, указывающие на территориальные особенности частоты встречаемости и спектра герминальных мутаций в генах системы репарации [7, 8].

В 2014 г. одобрен к применению препарат олапариб – представитель ингибиторов PARP, первым показанием к применению которого была поддерживающая терапия при рецидиве платиночувствительного BRCA-ассоциированного рака яичников. В работе J. Ledermann и соавт. [9] показано, что применение олапариба у пациентов с частичным или полным ответом на платиносодержащую терапию при рецидиве BRCA-мутированного рака яичников значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо – 11,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ 8,3 – неисчислимо) против 4,3 мес (3,0–5,4); отношение рисков – ОР 0,18 (95% ДИ 0,10–0,31; $p<0,0001$). Интересно, что это же верно и для пациентов с диким типом BRCA, однако с меньшей разницей [7,4 мес (5,5–10,3) против 5,5 мес (3,7–5,6), ОР 0,54, 95% ДИ 0,34–0,85; $p=0,0075$]. Вы-

пущенная позже новая форма препарата – таблетки, а не капсулы, не только сделала прием препарата более удобным, но и показала удовлетворительные результаты в противопухолевой терапии. В работе E. Pujade-Lauraine и соавт. также при раке яичников в поддерживающей терапии отмечено преимущество по ВБП олапариба, достигшей 19,1 мес (95% ДИ 16,3–25,7), по сравнению с плацебо – 5,5 мес (5,2–5,8, ОР 0,30, 95% ДИ 0,22–0,41; $p<0,0001$) [10]. Новая опция применения олапариба в лечении рака молочной железы изучалась в исследовании OlympiAD. Команда M. Robson и соавт. указала на улучшение ВБП для пациенток с распространенным HER2-отрицательным BRCA-ассоциированным раком молочной железы с прогрессией не больше чем на 2 линиях химиотерапии в сравнении с химиотерапией на выбор исследователя: 7,0 мес против 4,2 мес (ОР 0,58, 95% ДИ 0,43–0,80; $p<0,001$) [11]. Стоит заметить, что, к сожалению, статистически значимой разницы в общей выживаемости получено не было [12].

Дальнейшие исследования показали, что олапариб может быть эффективен и при других онкологических нозологиях [13]. Так, в работе J. de Boer и соавт. [14] олапариб показал преимущество в ВБП для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, прогрессирующим после терапии новыми гормональными препаратами (энзалутамид или абиратерон) по сравнению с гормонотерапией на выбор исследователя (7,4 мес против 3,6 мес; ОР 0,34; 95% ДИ 0,25–0,47; $p<0,001$) при наличии мутации в генах *BRCA* или *ATM*. Общая выживаемость также была выше в группе пациентов, принимавших олапариб: 18,5 мес против 15,1 мес (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43–0,97; $p=0,02$). При оценке ВБП в общей популяции данного исследования [пациентов с мутацией в любом из генов HRR (гомологичной репарации) – *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*] олапариб также имел лучшие показатели (5,8 мес против 3,5 мес; ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p<0,001$).

В работе Т. Golan и соавт. [15] представлены результаты исследования POLO, в котором олапариб продемонстрировал способность увеличивать ВБП у пациентов с метастатическим BRCA-ассоциированным раком поджелудочной железы в режиме поддержки после эффективной платиносодержащей терапии 1-й линии (7,4 мес против 3,8 мес; ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,82; $p=0,004$). При этом разницы в общей выживаемости не получено (медианы 18,9 мес против 18,1 мес; ОР 0,91; 95% ДИ 0,56–1,46; $p=0,68$).

Убедительные данные результатов исследований применения олапариба при злокачественных новообразованиях различных локализаций оказали положительное влияние на широкое внедрение последнего для применения в реальной клинической практике.

Цель исследования – анализ структуры пациентов, получающих олапариб, и результатов проводимой терапии.

Материалы и методы

В ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан зарегистрированы 79 пациенток, получающих олапариб по поводу злокачественных новообразований яичников или фаллопиевых труб. Средний возраст пациенток составил 52 года.

Материалом для исследования на наличие мутации в генах репарации HRR служили венозная кровь и ткани опухоли, фиксированные в формалине и заключенные в парафин, в которых определяли герминальные и соматические мутации. Молекулярное тестирование выполняли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q, позволяющем провести анализ повторяющихся основных известных мутаций в генах-супрессорах *BRCA1/2*, наиболее часто встречающихся в России. Использовалась диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию наиболее часто встречающихся мутаций на территории России в генах *BRCA1* (5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA) и *BRCA2* (6174delT). При получении отрицательных результатов после молекулярного тестирования методом ПЦР биоматериалы направлялись на исследование методом секвенирования следующего поколения (NGS). Применение метода секвенирования NGS позволило определить частоту встречаемости мутаций в генах репарации в Республике Башкортостан с последующей персонализированной терапией рака яичников олапарибом.

Результаты

Гистологическая структура опухолей яичников: 65 (82,3%) – серозная аденокарцинома яичников, 9 (11,4%) – папиллярная аденокарцинома, 5 (6,3%) – низкодифференцированная аденокарцинома яичников.

У 78 (98,7%) пациентов обнаружены мутации в гене *BRCA*, у 1 пациента – патогенная мутация в гене *RAD50*. Всего 43 (54,4%) пациента принимали олапариб в качестве поддерживающей терапии после 1-й линии, 15 (18,9%) – во 2-й, 13 (16,5%) – в 3-й, 4 (5,1%) – в 4-й, 4 (5,1%) – в 5-й линии терапии. Причем 3 пациентки из групп линии 4+ принимали олапариб в самостоятельном режиме, без учета ответа на платиновый режим (табл. 1).

Продолжают прием олапариба 39 (49,4%) пациентов. Завершили прием 40 (50,6%) пациентов, из них 37 (92,5%) пациентов – по причине прогрессии, 3 (7,5%) – из-за нежелательных явлений. У всех пациентов отмечались нежелательные явления, представленные в табл. 2, нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались у 9 пациентов.

Из частых нежелательных явлений среди пациентов, получающих терапию в режиме Re-Challenge, отмечались слабость 1–2-й степени у всех пациентов, у 2 пациенток отмечалась тошнота 1-й степени токсичности, у 1 пациентки – повышение креатинина до 2-й степени токсичности, у 1 пациентки – анемия 2-й степени.

Медиана ВБП составила 12 мес (95% ДИ 8–22), данные представлены на рис. 1.

Таблица 1. Распределение приема олапариба по линиям
Table 1. The distribution of olaparib application according to the lines therapy

Линия терапии	Число пациентов, абс. (%)
1-я	43 (54,4)
2-я	15 (18,9)
3-я	13 (16,5)
4-я	4 (5,1)
5-я	4 (5,1)

Таблица 2. Распределение нежелательных явлений, зарегистрированных во время лечения олапарибом, абс. (%)
Table 2. The distribution of adverse events recorded during olaparib treatment, abs. (%)

Нежелательные явления	Все степени (100%)	3–4-й степени (11,4%)
Слабость	74 (93,7)	9 (11,4)
Анемия	16 (20,2)	2 (2,5)
Тошнота	11 (13,9)	–
COVID-19	5 (6,3)	–
Тромбоцитопения	2 (2,5)	2 (2,5)
Дискомфорт в животе	2 (2,5)	–
Гнойные осложнения (абсцессы кожи)	2 (2,5)	–
Гипертермия	1 (1,2)	1 (1,2)
Повышение уровня креатинина	1 (1,2)	1 (1,2)

Таблица 3. Оценка противоопухолевого эффекта среди пациентов
Table 3. The evaluation of the antitumor effect among patients

Ответ	Число пациентов	
	абс.	%
Полный ответ	–	–
Частичный ответ	–	–
Стабилизация заболевания	64	81
Прогрессия заболевания	15	19

Медианы ВБП для пациентов, получающих олапариб в разных линиях терапии, составили (рис. 2): в 1-й линии – 17 мес, во 2-й линии – 14 мес, в 3-й линии – 12 мес, в 4-й линии – 2 мес.

Наилучшим ответом среди всех пациентов была стабилизация заболевания (табл. 3).

Из всех представленных пациенток, спрессирировавших на терапии олапарибом, 11 получили платиносодержащие противорецидивные режимы без прогрессии с последующей Re-Challenge терапией олапарибом.

Все они завершили прием олапариба ввиду повторной прогрессии с медианой ВБП 6 мес (95% ДИ 5–9); рис. 3, наилучший ответ при этом – стабилизация заболевания. В литературе описываются случаи повторного использования PARP-ингибиторов при прогрессии при терапии ими ранее, результаты в целом не отличаются от полученных нами данных. Среди пациентов, получавших олапариб, ВБП зарегистрирована на уровне 13,6 мес, тогда когда в нашем исследовании максимальная ВБП было на уровне 14 мес [16].

Обсуждение

Олапариб в реальной практике показывает удовлетворительные результаты, в целом не хуже показанных в клинических исследованиях, по крайней мере в значимо накопленном опыте при раке яичников. Основным показанием к назначению стали мутации в генах *BRCA*, спектр токсичности препарата оказался умеренным и контролируемым.

Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера ВБП пациентов, принимавших олапариб.
Fig. 1. Kaplan-Meier curve of progression-free survival (PFS) for patients applying olaparib.

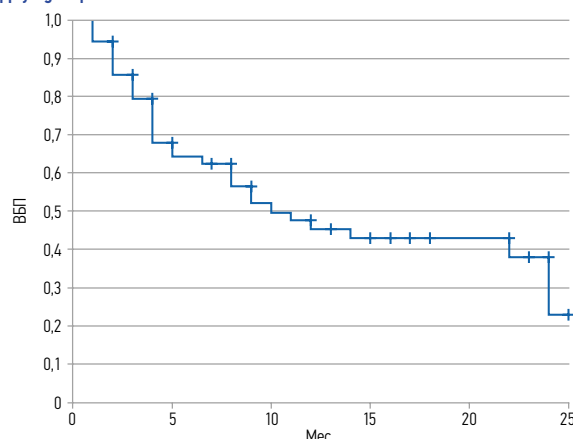
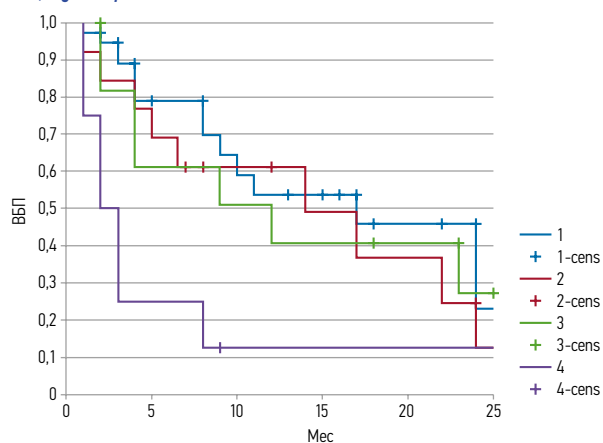


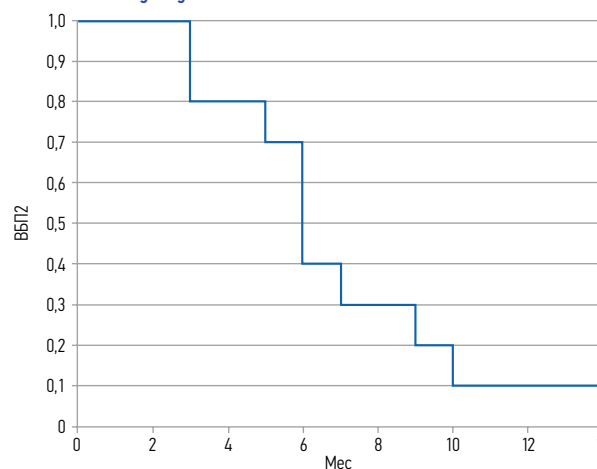
Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера ВБП пациентов, принимавших олапариб в разных линиях, log-rank p-value 0,001.
Fig. 2. Kaplan-Meier curves of PFS for patients applying olaparib in different lines, log-rank p-value 0.001.



ВБП в общей когорте оказалась равной 12 мес, в клинических исследованиях ВБП достигала 19,1 мес [9]. Если проанализировать применение олапариба в разных линиях, то в 1-й линии в нашем исследовании медиана увеличивается до 17 мес. Токсичность в нашем исследовании чаще выражалась в слабости (93,7%), анемии (20,2%) и тошноте (13,9%), в клиническом исследовании SOLO2 [9] самым частым нежелательным явлением оказалась тошнота (75,9%), затем – слабость (65,6%) и анемия (43,6%), самыми частыми нежелательными явлениями 3-й степени тяжести и выше оказались слабость (11,4%), анемия (2,5%), тромбоцитопения (2,5%), в клиническом исследовании SOLO2 таковые – анемия (19,5%), нейтропения (5,1%) и слабость (4,1%) [9].

Интересным открытием стало повторное назначение олапариба в качестве поддерживающей терапии, показавшее эффективность в контроле над болезнью в некоторых случаях. Описывается не много случаев, когда олапариб применяли повторно: в исследовании К. Essel и соавт. изучались пациенты, получавшие в основном разные PARP-ингибиторы, лучший ответ при этом получен при применении рупапариба с дальнейшим применением олапариба – 18,3 мес [16]. Исследования III фазы OReO/ENGOT Ov-38 указали на значимое увеличение ВБП при повторном применении олапариба

Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера ВБП пациентов, принимавших олапариб в режиме Re-Challenge.
Fig. 3. Kaplan-Meier curve of PFS for patients applying olaparib as the Re-Challenge regimen.



в поддерживающей терапии по сравнению с плацебо, причем независимо от статуса BRCA: 4,3 мес против 2,8 мес (ОР 0,57; 95% ДИ 0,37–0,87; $p=0,022$) в группе с BRCA-мутацией, 5,3 мес против 2,8 мес (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71; $p=0,002$) [17].

Заключение

PARP-ингибиторы действительно становятся незаменимой опцией в лечении BRCA-ассоциированных опухолей. Применяемый в основном в терапии поддержки олапариб помогает добиваться стойкой ремиссии, что отражается и в реальной клинической практике. В настоящее время, расширяя опыт применения PARP-ингибиторов в различных нозологиях, мы сможем предоставить пациентам все оптимальные варианты лечения. Олапариб обладает удовлетворительным спектром токсичности, позволяя большинству пациентов вести комфортную жизнь на фоне терапии. Наконец, необходимо провести больше исследований в области повторного назначения олапариба при прогрессии в ранних линиях, выделив подгруппы, для которых режим Re-Challenge будет обладать лучшим эффектом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. DOI:10.1097/MD.00000000000004975
2. Sultanbaev AV, Lipatov O, Sultanbaeva N, et al. Germinal mutations landscape, which is responsible for cancer predisposition in multinational Republic of Bashkortostan. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl.):e22504-e22504. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e22504
3. Sultanbaev A, Menshikov K, Sultanbaeva N, et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1/2 genes. *Eur Urol Open Sci*. 2020;21(15_suppl.):S59. DOI:10.1016/S2666-1683(20)36064-X
4. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(4):258-66 [Imyanitov EN. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2010;11(4):258-66 (in Russian)].
5. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. *Практическая онкология*. 2010;11(2):101-8 [Imyanitov E.N. Screening for individuals with hereditary predisposition to cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2010;11(2):101-8 (in Russian)].
6. Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах. *Практическая онкология*. 2014;15(3):101-6 [Imyanitov E.N. Obshchie predstavleniya o nasledstvennykh opukholevykh sindromakh. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2014;15(3):101-6 (in Russian)].
7. Богомолова О.А., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., и др. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26920>. Ссылка активна на 24.02.2022 [Bogomolova OA, Shatova YuS, Vereskunova MI et al. Germinal'nye mutatsii v genakh BRCA1 i BRCA2 u patsientok iuga Rossii s klinicheskimi priznakami nasledstvennogo raka molochnoi zhelezy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2017;5 (in Russian)].
8. Sultanbaev AV, Menshikov K, Nasretidinov A, et al. Local features of germinal mutations incidence in cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Ann Oncol*. 2021;32(15_suppl.):S1367. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2066
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. 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
10. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. 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
11. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33. DOI:10.1056/NEJMoa1706450
12. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66. DOI:10.1093/annonc/mdz012
13. Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Измайлов А.А., и др. BRCA-ассоциированный рак предстательной железы. BRCA-история одной семьи. *Поволжский онкологический вестник*. 2021;12(4):60-8 [Sultanbaev AV, Men'shikov KV, Izmailov AA, et al. BRCA-assotsiirovannyi rak predstatel'noi zhelezy. BRCA-istoriya odnoi sem'i. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*. 2021;12(4):60-8 (in Russian)].
14. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-102. DOI:10.1056/NEJMoa1911440
15. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-27. DOI:10.1056/NEJMoa1903387
16. Essel KG, Behbakht K, Lai T, et al. PARPi after PARPi in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2021;35(4):100699. DOI:10.1016/j.gore.2021.100699
17. Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, et al. LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Ann Oncol*. 2021;32(4):S1308-9. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2110

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU