

# Применение ингибитора PARP олапариба в клинической практике лечения рака ЯИЧНИКОВ

С.В.Хохлова✉

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Долгое время лечение больных раком яичников оставалось неизменным: циторедуктивная операция и химиотерапия на основе препаратов платины вне зависимости от гистологической структуры опухоли. Более глубокое понимание биологии рака яичников привело к разработке таргетных препаратов, наиболее изучены в этом отношении бевацизумаб и недавно одобренный для применения в мире и России олапариб (Линпарза), первый в своем классе ингибитор PARP. Олапариб продемонстрировал свою эффективность при применении в поддерживающем режиме после объективного ответа на платиносодержащую терапию у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников и наличием мутации *BRCA1/2*, что существенно меняет ход течения болезни у этой группы больных.

**Ключевые слова:** BRCA, рак яичников, олапариб.

✉svkhokhlova@mail.ru

**Для цитирования:** Хохлова С.В. Применение ингибитора PARP олапариба в клинической практике лечения рака яичников. Современная Онкология. 2016; 18 (4): 13–22.

## The use of PARP inhibitor – olaparib for the treatment of ovarian cancer in clinical practice

S.V.Khokhlova✉

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

The treatment of patients with ovarian cancer remained unchanged over the past years: cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy regardless of the histological type of the tumor. A deeper understanding of ovarian cancer biology has paved the way to developing targeted drugs; the most studied are bevacizumab and olaparib (Lynparza) – the first among PARP inhibitors, which has been recently approved in the world and in Russia. Olaparib demonstrated a statistically significant efficacy in the treatment using supportive regimen in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer after successful platinum-based chemotherapy and with the presence of *BRCA1/2* mutations and all these characteristics would significantly change the course of the disease in this group of patients.

**Key words:** BRCA, ovarian cancer, olaparib.

✉svkhokhlova@mail.ru

**For citation:** Khokhlova S.V. The use of PARP inhibitor – olaparib for the treatment of ovarian cancer in clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (4): 13–22.

Эпителиальный рак яичников (РЯ) является наиболее распространенной причиной смерти от гинекологических злокачественных заболеваний в мире [1, 2]. Пятилетняя выживаемость у больных РЯ с распространенной стадией процесса (IV и III) составляет менее 30% [3]. РЯ является гетерогенным заболеванием, где в 60–80% случаев встречается низкодифференцированная серозная карцинома или high grade serous ovarian carcinoma (HGSOC), являясь одновременно и наиболее распространенным, и самым агрессивным гистологическим подтипом опухоли [4].

Стандартное лечение распространенных стадий заболевания состоит из циторедуктивной операции и химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины [5]. Несмотря на высокую эффективность первичного лечения, у большинства больных (около 70%) в первые 3 года развивается рецидив заболевания [5–7]. Реиндукция платиновой терапии является стандартом лечения платиночувствительных рецидивов, которых на этапе лечения конкретной больной может быть несколько, и в конечном итоге все равно развивается через какое-то время резистентность и к платиновым производным [5, 8]. При платиновой резистентности стандартом считается применение неплатиновой терапии [5].

Более глубокое понимание биологии РЯ привело к разработке таргетных противоопухолевых препаратов, которые увеличивают эффективность лечения [3, 9]. Наиболее изучены в этом отношении бевацизумаб, ингибитор сосуди-

стого фактора роста эндотелия [10], и недавно одобренный для применения при раке яичников в мире и России олапариб (Линпарза), первый в своем классе, ингибитор PARP – поли(АДФ-рибозы)-полимеразы [11–13].

Повреждение ДНК восстанавливается через шесть основных путей репарации: четыре пути восстанавливают однонитевые разрывы или другие нарушения (BER – базовая эксцизионная репарация, NER – эксцизионная репарация нуклеотидов, MSH2- и MLH1-восстановление несоответствующих участков ДНК и прямой разворот с помощью MGMT) и два пути восстанавливают двунитевые разрывы (HR – гомологичная рекомбинация и NHEJ – негомологичное концевое присоединение). PARP является важным компонентом пути BER. Ингибирование PARP с помощью PARP-ингибитора фиксирует ее на ДНК в месте однонитевых разрывов, что во время репликации ДНК приводит к формированию двунитевых разрывов ДНК, которые не могут быть восстановлены в HR-дефицитных клетках, таких как раковые клетки, несущие мутации *BRCA* [12, 14–16]. Таким образом, ингибирование PARP приводит к селективной опосредованной гибели HR-дефицитных опухолевых клеток, что является проявлением «синтетической летальности» [17, 18]. У около 1/2 пациенток с HGSOC может быть нарушена система репарации HR из-за герминальных, соматических мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2*, их эпигенетических инактиваций и мутаций в других генах системы репарации HR [6, 19].

**Таблица 1. Корреляция статуса мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с морфологией и степенью злокачественности опухоли**

Фактор		<i>BRCA1</i> , n (%)	<i>BRCA2</i> , n (%)	Всего, n (%)
Морфологическое строение опухоли	Серозная	534 (66)	191 (70)	725 (67)
	Муцинозная	11 (1)	4 (1)	15 (1)
	Эндометриоидная	94 (12)	33 (12)	127 (12)
	Светлоклеточная	8 (1)	8 (3)	16 (1)
	Другие	166 (20)	36 (13)	201 (19)
	Всего	813	272	1085
Степень злокачественности	1	17 (3)	11 (6)	28 (4)
	2	104 (20)	37 (21)	141 (20)
	3	407 (77)	128 (73)	535 (76)
	Всего	528	176	704

**Таблица 2. Эффективность цитостатиков у больных с мутациями *BRCA1/2* РЯ [55]**

Режимы ХТ	ОЭ при платиночувствительном рецидиве, %	ОЭ при платинорезистентном рецидиве, %	Авторы
Платиносодержащая ХТ	<b>1-я линия</b>		
	87 ( <i>BRCA1</i> )	–	Vencken и соавт.
	92 ( <i>BRCA2</i> )		Vencken и соавт.
	97		D.Tan и соавт.
	<b>Рецидив</b>		
	65	80	K.Alsop и соавт.
	92 (2-я линия)	–	D.Tan и соавт.
	100 (3-я линия)	–	D.Tan и соавт.
Паклитаксел в монорежиме	60	27	D.Tan и соавт.
ПЛД	57	77	S.Adams и соавт.
	39	–	S.Kaye и соавт.
Трабектедин	41	–	D.Lorusso и соавт.
Топотекан	–	0	D.Hyman и соавт.
Митомицин С	33	66	Moiseyenko и соавт.

По данным литературы, примерно 1/4 пациенток имеют герминальные мутации *BRCA1* или *BRCA2* (15–22%) и около 7% – соматические *BRCA*-мутации [6, 20].

**Особенности *BRCA*-ассоциированного РЯ**

Вероятность носительства мутаций *BRCA1* или *BRCA2* выше у пациенток с наличием семейной истории рака молочной железы (РМЖ) или РЯ. Частота мутаций у таких женщин колеблется от 9 до 46% в зависимости от критериев отбора и этнической принадлежности [21–27]. В семьях, имеющих по крайней мере два случая развития РЯ, герминальные мутации встречаются в 43% случаев (мутации *BRCA1* – 36% и *BRCA2* – 7%) [28].

О роли мутации *BRCA* в развитии РЯ на сегодня имеется достаточно много публикаций. Ранние популяционные исследования сообщали, что частота встречаемости мутации *BRCA1* у пациенток с РЯ варьирует от 1,9 до 7,2% [29–32].

В недавнем популяционном исследовании, где была проанализирована 1001 пациентка с РЯ в Австралии, обнаружены мутации *BRCA1* и *BRCA2* у 141 (14,1%) больной, причем эта доля составила 16,6% в группе пациенток только с серозным раком, а среди женщин с низкодифференцированным серозным РЯ процент мутаций увеличился уже до 17,1%. У 44% носителей мутации не было семейного анамнеза [33].

Другое большое исследование проводилось в Онтарио (Канада): среди 1342 пациенток с РЯ у 176 (13%) была обнаружена мутация в гене *BRCA1*. Более высокая распространенность мутации была выявлена у женщин итальянского, еврейского или индо-пакистанского происхождения, а с серозным гистологическим вариантом опухоли, в молодом возрасте постановки диагноза и с семейной историей РМЖ

или РЯ. Среди женщин без семейной истории мутация гена встречалась в 7,9% случаев [34].

Также было проведено несколько небольших исследований в разных странах: в греческой когорте 592 пациенток с РЯ наиболее распространенные мутации *BRCA1* были обнаружены у 4,6% больных [35]. В Бельгии, K. de Leeneer и соавт. протестировали 193 случая РМЖ и РЯ на носительство мутаций в генах *BRCA1/2* и обнаружили у 3 (42,9%) из 7 женщин с первично-множественной опухолью РМЖ и РЯ мутации данного гена, но ни у одной больной только РЯ мутации *BRCA1/2* не было [36]. В Польше мутации *BRCA1/2* были выявлены у 21 (13,9%) из 151 пациентки с РЯ [37], а в выборке из 74 женщин распространенность данных мутаций составила 19% [38]. В корейской популяции больных мутации *BRCA1/2* были обнаружены у 13 (33%) из 40 пациенток с семейной историей, а у 23 (8%) больных (из 283) данная мутация была обнаружена без семейной истории [39].

Подавляющее большинство случаев РЯ, связанных с герминальной мутацией *BRCA*, по данным литературы, являются низкодифференцированными серозными аденокарциномами в распространенных стадиях заболевания [40]. Исследования, которые включают систематический обзор гистологического заключения, подтверждают большую частоту встречаемости низкодифференцированных серозных аденокарцином в *BRCA1*-ассоциированных опухолях с частотой в диапазоне от 67 до 100% [41–45].

Мутации *BRCA1* в пограничных опухолях встречаются крайне редко [32], что еще раз доказывает, что мутации *BRCA1* не играют роли в развитии этого типа опухолей. Рак маточных труб и перитонеальные карциномы также

являются частью спектра заболеваний, ассоциированных с BRCA-мутациями.

Большой набор данных об особенностях BRCA-ассоциированного РЯ недавно сообщил Consortium of Investigators of Modifiers *BRCA1/2* (CIMBA), который представляет собой самое крупное совместное исследование мутаций *BRCA1* и *BRCA2* с участием более чем 37 групп из более чем 20 стран [46]. Морфологические заключения опухоли были собраны через медицинские записи и отчеты патологов. Лабораторные методы подготовки ткани, иммуногистохимические и биохимические анализы, интерпретация данных значительно различались, тем не менее данные CIMBA были упорядочены. Результаты CIMBA подтверждают, что более 70% больных РЯ с наличием мутаций *BRCA1* и *BRCA2* имеют серозную карциному 3-й степени злокачественности (табл. 1).

Таким образом, последние данные свидетельствуют о том, что тестирование на носительство мутации *BRCA* следует проводить не только больным с семейным анамнезом и серозным раком, где, конечно же, частота данных мутаций выше, но и пациенткам с эндометриальной и светлоклеточной карциномами и без семейного анамнеза.

### Особенности лечения больных с мутацией *BRCA*

В большом метаанализе было проведено сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от статуса *BRCA*, где было включено 35 исследований. В 23 исследованиях дисфункция *BRCA* была определена как благоприятный прогностический фактор для общей выживаемости – ОВ (отношение рисков – ОР 0,69; 95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,79). Эти исследования были разделены на анализ в зависимости от мутации *BRCA1/2* и в зависимости от низкой экспрессии белка *BRCA1*, все они продемонстрировали положительные результаты (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,78; ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75, а также ОР 0,51; 95% ДИ 0,33–0,78 соответственно), за исключением метилирования промотора *BRCA1* (ОР 1,59; 95% ДИ 0,72–3,50). Метаанализ выживаемости без прогрессирования (ВБП), который включал 18 оцениваемых исследований, также продемонстрировал, что статус дисфункции *BRCA* был связан с более длительной ВБП (ОР 0,69; 95% ДИ 0,63–0,76).

Улучшение ВБП и ОВ с более высоким частичным (PR) и полным ответом (CR) и более длительными интервалами без лечения на платиносодержащие схемы лечения отмечались в ретроспективных исследованиях у пациенток с наличием мутации *BRCA1/2* по сравнению с пациентками без мутаций. В опухолях с нарушенной системой репарации могут быть эффективны и другие препараты, механизм действия которых связан с разрушением ДНК.

В настоящее время существует ограниченное число исследований об эффективности неплатиновых цитостатиков у BRCA-мутированных больных (табл. 2).

Наиболее убедительные данные на сегодня представлены по эффективности пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД) у больных РЯ в зависимости от статуса *BRCA1/2*. T.Safera и соавт. представили результаты достоверного увеличения и ВБП (15,8 мес против 8,1 мес;  $p=0,009$ ) и ОВ (56,8 мес против 22,6 мес;  $p=0,002$ ) у больных РЯ с мутацией *BRCA1/2* по сравнению со спорадическим РЯ при лечении либо ПЛД в монорежиме, либо комбинацией ПЛД с препаратами платины [47]. В исследовании S.Adams и соавт. ответ ПЛД не зависел от платиновой чувствительности (57% при платиночувствительном рецидиве и 77% – при платинорезистентном) [48].

Высокий ответ на ПЛД отмечался и в рандомизированном исследовании у пациенток с РЯ с наличием мутации *BRCA1/2* и рецидивом заболевания в течение 12 мес после завершения платиносодержащей ХТ. Пациентки получали либо ПЛД, либо олапариб в двухдозовых режимах. Эффективность олапариба в дозе 400 мг дважды в день составила 59% с медианой ВБП 8,8 мес, а эффективность ПЛД – 39% при медиане ВБП 7,1 мес [49].

Учитывая, что доксорубин является ингибитором топоизомеразы II- $\alpha$ , который вызывает разрывы в ДНК путем ингибирования раскручивания ДНК для транскрипции и репликации, увеличение эффективности ПЛД у пациенток с

наличием мутации *BRCA1/2* также может быть непосредственно связано с дефектной гомологичной рекомбинацией (HR) в клетках [50]. Интересным фактом оказалось отсутствие эффективности топотекана, который является ингибитором топоизомеразы I, у 9 больных РЯ с наличием мутации *BRCA1/2* в небольшом исследовании D.Human и соавт. [51]. T.Safera и соавт. также продемонстрировали отсутствие различий в ВБП в случае лечения топотеканом по сравнению с больными без мутации (медиана ВБП 4 мес в обеих группах) [52]. Непонятно, почему выявляются такие различия в результатах, наблюдаемых для ингибиторов топоизомеразы I и II. Возможно, доксорубин кроме ингибирования топоизомеразы II обладает дополнительным цитотоксическим действием (например, интеркаляция в ДНК приводит к дополнительным ее разрывам, ингибированию синтеза ДНК, а также возможно образование свободных радикалов) [53, 54].

Паклитаксел является широко используемым препаратом при РЯ. В отношении его эффективности у пациенток с РЯ и наличием мутации *BRCA1/2* данные противоречивы [56, 57]. В доклинических исследованиях не было отмечено чувствительности *BRCA1/2* мутированных клеток к ингибиторам микротрубочек, таких как таксаны [58]. Ингибирование экспрессии *BRCA1* в клетках РЯ показало увеличение чувствительности клеток к платиновым соединениям и снижение противоопухолевой активности таксанов. Клинические данные также позволяют предположить отсутствие эффективности таксанов, так как ОВ была лучше у пациентов с более высоким уровнем экспрессии *BRCA1*, хотя и без достоверных различий (23,0 мес против 18,2 мес;  $p=0,12$ ; ОР 0,53) [59].

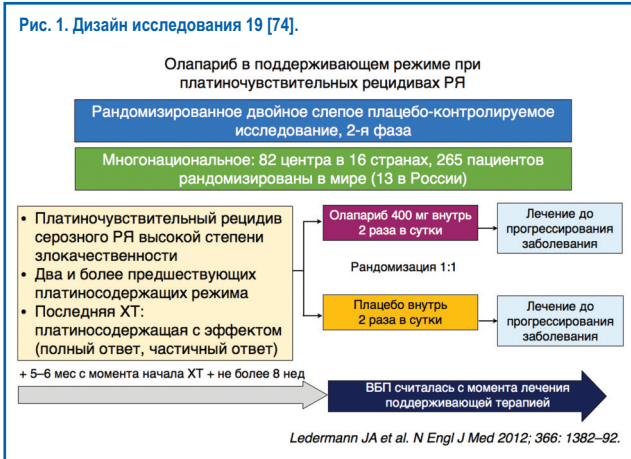
На клеточных линиях РМЖ также была продемонстрирована устойчивость *BRCA1*-мутированных клеток к паклитакселу в отличие от клеток с *BRCA1* дикого типа [60]. Однако ряд других доклинических исследований указывает на факт увеличения чувствительности к паклитакселу при низкой экспрессии *BRCA1* [61]. D.Tan и соавт. изучали паклитаксел у 26 пациенток с наличием мутации *BRCA1* и описали эффективность данного препарата в 46% случаях с достоверным преимуществом эффективности у пациенток с платиночувствительным рецидивом в сравнении с резистентным (80% против 36%;  $p=0,04$ ) [59]. Эти данные не свидетельствуют о каком-либо негативном влиянии статуса *BRCA1/2* на активность паклитаксела. В этом исследовании также было показано статистически достоверное увеличение ВБП при платиночувствительном рецидиве в сравнении с резистентным (42 нед против 21 нед;  $p=0,003$ ). В ретроспективном исследовании T.Safera и соавт. продемонстрировали равные результаты ВБП для пациенток с наличием мутации *BRCA1/2* и без нее ( $p=0,572$ ) [52]. В целом данные указывают на то, что паклитаксел обладает одинаковой эффективностью и при мутации *BRCA1/2*, и без нее, и таксаны должны оставаться стандартом лечения РЯ у больных при любом статусе *BRCA1/2*.

В общем пациентки с наличием мутации *BRCA1/2* характеризуются хорошим прогнозом, высоким ответом на платиновую терапию как при платиночувствительных рецидивах, так и при платинорезистентных. Из неплатиновых препаратов лучшим выбором для лечения этих больных являются антрациклины, трабектедин, митомицин и ряд других цитостатиков. Учитывая равные результаты терапии пациенток с мутацией *BRCA1/2* и без нее паклитакселом, стандартом первичного лечения остается комбинация таксанов с препаратами платины.

### Олапариб – первый PARP-ингибитор

Ингибиторы PARP являются новым классом препаратов, нацеленных на опухоли с дефектами в репаративной системе ДНК путем гомологичной рекомбинации.

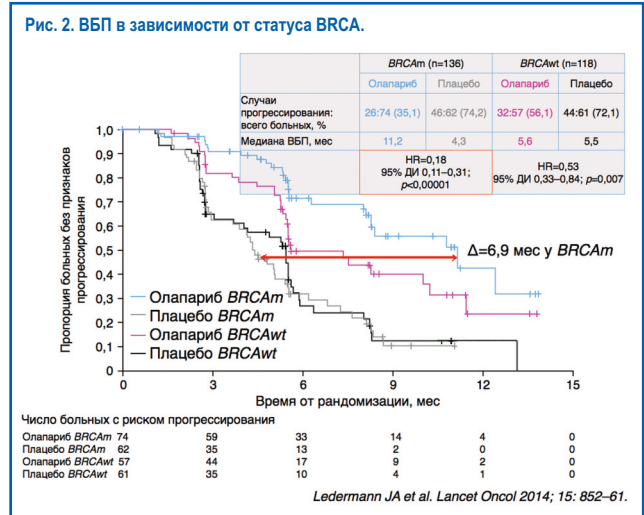
Об эффективности первого PARP-ингибитора олапариба в качестве монотерапии было впервые сообщено P.Fong и соавт. в исследовании 1-й фазы, где у 9 из 19 пациенток с РЯ, РМЖ и раком простаты с наличием *BRCA*-мутации отмечался полный или частичный ответ [62]. В этом исследовании доза и график приема препарата были увеличены с 10 мг в день в течение 2 из каждых 3 нед до 600 мг 2 раза в день при



постоянном приеме. Дозолимитирующая токсичность была в виде сонливости и тромбоцитопении при применении 600 мг 2 раза в сутки, и в результате доза 400 мг 2 раза в день была признана максимально переносимой. В дальнейшем когорта пациентов в этом исследовании была расширена за счет включения 50 женщин с РЯ с герминальной BRCA-мутацией, и эффективность лечения в данной группе больных составила 40% [63]. Исследование 2-й фазы подтвердило эти результаты у больных РЯ с мутацией BRCA, где были изучены две последовательные когорты женщин, которые получали олапариб по 400 мг 2 раза в день или 100 мг 2 раза в день [64]. В этом исследовании до начала терапии олапарибом женщины получили в среднем три предшествующих режима ХТ. Частота ответа в группе больных, которые получали 400 мг 2 раза в день, составила 33%, в то время как в группе пациентов, получавших 100 мг 2 раза в день, – 13%. В другом исследовании 2-й фазы монотерапия олапарибом в дозе 400 мг 2 раза в день у больных РЯ с мутацией BRCA продемонстрировала эффективность лечения у 31,1% больных [65]. У 137 женщин с измеряемыми очагами перед началом лечения, которые получили три или более линии ХТ, общий ответ составил 34% со средней продолжительностью ответа 7,9 мес [66]. Общий ответ в группе пациенток с платиночувствительным рецидивом составил 46% (18 из 39), в то время как в группе платинорезистентных – 30% (24 из 81). Продолжительность ответа в обеих группах была одинаковой (8,2 и 8,0 мес соответственно).

Далее стали изучаться комбинированные режимы ХТ с олапарибом. В исследовании 1/1b фазы изучалось сочетание карбоплатина с олапарибом у BRCA-мутированных больных РМЖ или РЯ. При применении дозы олапариба 200 мг 2 раза в день постоянно и через каждые 3 нед карбоплатина AUC3 привело к 3-й степени тромбоцитопении продолжительностью более 7 дней у 2 из 2 пациенток с РЯ [67].

В другом рандомизированном исследовании 2-й фазы сравнивали комбинированный режим карбоплатина с паклитакселом и олапарибом только с комбинацией карбоплатина и паклитаксела у женщин с рецидивирующим платиночувствительным РЯ с низкодифференцированной аденокарциномой, которые получили до трех предшествующих линий платиносодержащей ХТ [68]. У пациенток, получавших комбинацию с олапарибом, карбоплатин был в дозе AUC4, паклитаксел – в дозе 175 мг/м<sup>2</sup>, а олапариб – в дозе 200 мг 2 раза в день с 1 по 10-й дни каждого 21-дневного цикла и далее в поддерживающем режиме олапариб в дозе 400 мг дважды в день после окончания ХТ. В группе сравнения женщины получали стандартную комбинацию паклитаксела – 175 мг/м<sup>2</sup> с карбоплатином AUC6 каждый 21 день. Включены были 160 женщин с РЯ, и 41 из них имела известную мутацию BRCA. ВБП была значительно больше в группе комбинированной терапии и далее с поддерживающей терапией олапарибом по сравнению только с ХТ (12,2 мес против 9,6 мес; ОР 0,51;  $p=0,0012$ ), с наибольшими различиями у пациенток с мутацией BRCA (не достигнуто против 9,7 мес, относительный риск 0,21;  $p=0,0015$ ). Однако расхождение кривых ВБП отмечается начиная с 7-го месяца от

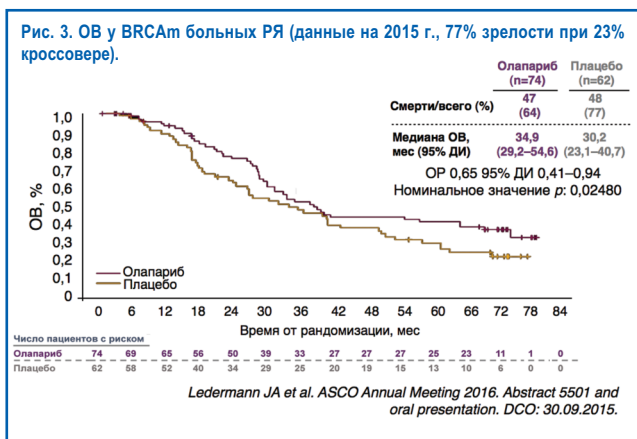


рандомизации, т.е. в фазу поддерживающего лечения олапарибом, в сравнении с отсутствием лечения в контрольной группе после окончания ХТ, что позволяет сделать вывод о преимущественном вкладе в увеличение ВБП поддерживающего режима монотерапии олапарибом. Кроме того, в фазу комбинированного с ХТ применения олапариба увеличивался процент токсичности, в то время как монотерапия олапарибом в поддерживающем режиме была сопряжена с относительно низким профилем побочных эффектов, что делает наиболее привлекательным применение данного препарата именно в поддерживающем режиме.

Далее было спланировано и проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы по применению олапариба в поддерживающем режиме после ответа на платиносодержащую ХТ у женщин с платиночувствительным рецидивом РЯ, которые имели по меньшей мере две предшествующие линии платиносодержащей ХТ [69].

В этом исследовании были рандомизированы 265 женщин, которые после частичного или полного ответа на платиносодержащую ХТ получали либо плацебо, либо олапариб по 400 мг 2 раза в день (рис. 1). ВБП считалась с момента начала поддерживающего лечения, т.е. не учитывались 5–6 мес лечения ХТ, которые всегда оценивались в известных нам исследованиях. ВБП составила 8,4 мес после рандомизации у женщин, получающих олапариб, по сравнению с 4,8 мес у женщин, получающих плацебо (ОР 0,35;  $p<0,001$ ). При подгрупповом анализе оказалось, что наилучший эффект от применения олапариба наблюдался в группе больных с известной мутацией BRCA и группе больных с неизвестным статусом, что послужило поводом к ретроспективному тестированию на носительство мутаций пациенток с неизвестным статусом, и позже было проведено тестирование 96% больных. При анализе влияния олапариба на ВБП у пациенток с мутацией BRCA, у пациенток с наличием герминальной и соматической мутации BRCA медиана ВБП составляла 11,2 мес в группе олапариба и 4,3 мес в группе плацебо (ОР 0,18;  $p<0,0001$ ) [70] (рис. 2).

В данном исследовании не было задачи оценки статистически значимых различий в ОВ, и анализ, проведенный на 38 и 58% зрелости, не показал значительных преимуществ ОВ от добавления олапариба. А в третьем обновленном анализе ОВ (77% зрелости; данные среза данных на 30.09.2015), что представляет собой анализ добавочных 3 лет с момента предыдущего анализа, наблюдалась тенденция к улучшению ОВ для пациенток, получавших олапариб в поддерживающем режиме по сравнению с плацебо (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,96), с наибольшим преимуществом у больных с мутацией BRCA (ОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,94). Тем не менее статистической значимости ( $p<0,0095$ ) не было отмечено (рис. 3). Возможно, на показатели ОВ мог оказать влияние переход 23% пациенток после прогрессирования на плацебо при последующем лечении на олапариб. Важно также, что, по данным последнего анализа, имеется определенная группа



пациенток, длительно получающих олапариб и не имеющих прогрессии: 18 (13%) из 136 пациенток получали олапариб в течение 5 лет и более, 11 из них имели BRCAm (15% из 74 пациенток с BRCAm), и 7 были в группе с диким типом BRCA (12% от 57 пациенток с диким типом BRCA).

Также был проведен дополнительный анализ ОВ у больных с мутацией BRCA с исключением центров, где больные при прогрессировании на плацебо впоследствии получали при дальнейшем лечении олапариб (так называемый кроссовер). В данном анализе было продемонстрировано достоверное увеличение ОВ (разница между группами олапариба и плацебо составила 8,3 мес, ОР 0,52; 95% ДИ 0,28–0,97;  $p=0,039$ ) у 97 включенных пациенток с BRCA-мутациями. Это позволило предположить, что лечение после прогрессирования на олапарибе имеет влияние на выживаемость больных (рис. 4).

В исследовании 19 провели анализ времени до первой последующей терапии или смерти и времени до второй последующей терапии или смерти у больных с мутациями BRCA. Медиана времени до первой последующей терапии или смерти (15,6 в сравнении с 6,2 мес, ОР 0,33; 95% ДИ 0,22–0,50;  $p<0,00001$ ) и времени до второй последующей терапии или смерти (23,8 в сравнении с 15,2 мес, ОР 0,44; 95% ДИ 0,29 – 0,67;  $p=0,00013$ ) – оба показателя были значительно продлены с применением олапариба по сравнению с плацебо у больных с мутациями BRCA.

Оценка качества жизни (HRQoL) в данном исследовании не показала снижения показателей качества жизни в группе олапариба в сравнении с плацебо (ОР 1,37; 95% ДИ 0,56–3,46;  $p=0,49$ ) [71].

### Нежелательные явления при лечении олапарибом и их коррекция

Безопасность и переносимость олапариба были хорошо изучены и описаны при его исследовании в монотерапии у

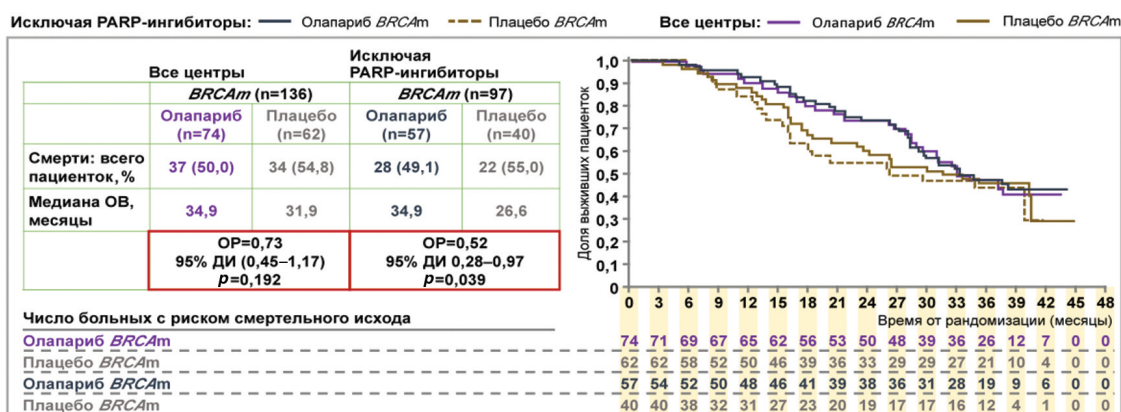
больных с рецидивами РЯ. В этих исследованиях сложно было дифференцировать связь возникающих симптомов с препаратом или самим заболеванием. В базе данных Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) по безопасности олапариба наиболее частыми зарегистрированными нежелательными явлениями (НЯ), которые развились у менее 20% больных всех степеней токсичности из 6 исследований (n=223), были усталость, тошнота, боли в животе или дискомфорт, рвота, анемия, диарея, назофарингит либо инфекции верхних дыхательных путей, диспепсия, снижение аппетита, миалгия и артралгия или костно-мышечные боли [72]. Наиболее частые отклонения лабораторных показателей всех степеней тяжести были в виде повышения креатинина, снижения гемоглобина, лимфоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Большинство НЯ и отклонений лабораторных показателей были 1 и 2-й степени токсичности. Временно отменяли применение препарата у 40% больных. Редукция дозы и прекращение лечения потребовалось 4 и 7% пациенток. Процент всех видов токсичности варьировал в зависимости от линии применения препарата, использованной дозы в проведенных исследованиях.

Использование олапариба в поддерживающем режиме в исследовании 19 продемонстрировало увеличение частоты в группе олапариба таких видов токсичности, как тошнота, рвота, слабость, диспепсия и анемия по сравнению с плацебо, и в основном эти НЯ встречались в 1 и 2-й степени токсичности, которые требуют проведения сопроводительной терапии без необходимости изменения режима олапариба.

В общей популяции больных наиболее распространенным видом токсичности 3-й степени и более были усталость (7% в группе олапариба против 3% в группе плацебо) и анемия (5% в группе против одного 1%); табл. 3. Снижение дозы препарата из-за побочных эффектов были отмечены у 34 (25%) из 136 пациенток в группе олапариба и 5 (4%) из 128 пациенток в группе плацебо. НЯ, связанные с лечением, привели к прекращению лечения у 8 (6%) из 136 пациенток из группы олапариба и 2 (2%) из 128 женщин из группы плацебо. Неблагоприятные события, которые привели к прекращению лечения, – сердцебиения, миалгии (два побочных эффекта у одного пациента) и опоясывающий лишай, тошнота, эритематозная сыпь и геморрагический инсульт (каждый у одного пациента). В группе плацебо неблагоприятными явлениями, приводящими к прекращению лечения, были зудящая сыпь и тошнота (каждый у одного пациента). Не было никаких дополнительных сообщений о неблагоприятных событиях, приведших к смерти, на момент среза данных в 2015 г.

Также необходимо отметить, что в исследовании было зарегистрировано 3 случая миелодиспластического синдрома или острой миелоидной лейкемии (2 в группе олапариба и 1 в группе плацебо). Все 3 пациентки, у которых развились миелодиспластический синдром или острая миелоидная лейкемия, получили две предыдущие линии ХТ. Две из этих

**Рис. 4. Выживаемость с исключением центров, где был кроссовер.**



SGO 2015 Matulonis UA et al. Gynecologic Oncology 2015;137 (Suppl 1; abstr 13).  
Matulonis UA et al. Cancer 2016; 122: 1844–52.

Таблица 3. Исследование 19: профиль токсичности олапариба

Нежелательные явления Пациентки с мутациями <i>BRCA1/2</i>	Все степени тяжести				Степень тяжести $\geq 3$			
	Линпарза (n=136)		Плацебо (n=128)		Линпарза (n=136)		Плацебо (n=128)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациентки с любыми нежелательными явлениями	132	97	119	93	55	40	28	22
Тошнота	96	71	46	36	3	2	0	
Утомляемость	71	52	50	39	10*	7	4	3
Рвота	46	34	18	14	3	2	1	<1
Диарея	37	27	31	24	3	2	3	2
Боль в животе	34	25	34	27	3	2	4*	3
Анемия	29	21	7	5	7*	5	1	<1
Головная боль	28	21	16	13	0		1	<1
Запор	28	21	14	11	0	0		
Снижение аппетита	28	21	17	13	0	0		
Диспепсия	24	18	11	9	0	0		
Кашель	24	18	3	10	0	0		
Боль в верхней части живота	24	18	10	8	0	1	<1	
Артралгия	23	17	18	14	1	<1	0	
Боль в спине	22	16	14	11	3	2	0	
Извращение вкуса	22	16	8	6	0	0		
Назофарингит	20	15	14	11	0	0		
Нейтропения	7	5	5	4	5**	4	1	<1

\*Включает 1 пациентку с 4-й степенью токсичности; \*\*включает 3 пациентки с 4-й степенью.  
Lederhann J et al. Lancet Oncol 2014; 15: 852–61.  
Срез данных: 31 января 2014 г.

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы олапариба в соответствии со степенью выраженности при применении препарата в поддерживающем режиме [73]

Побочный эффект	Принцип ведения пациентки
Тошнота и рвота	Своевременное лечение легкой/умеренной тошноты/рвоты противорвотными препаратами. Если не контролируется с помощью лекарств, следует прервать лечение до 1-й степени, затем редуцировать дозу олапариба*
Слабость	Поддерживающая терапия. Если не контролируется поддерживающей терапией, следует прервать лечение олапарибом до восстановления до 1-й степени токсичности, затем редуцировать дозу олапариба*
Гематологическая токсичность	Контроль за анализом крови раз в месяц первые 12 мес и далее каждые 3 мес При 3/4 степени следует прервать применение олапариба до восстановления до 1-й степени, если показатели крови к 28-му дню не восстановились, начинать лечение олапарибом в редуцированных дозах*. При анемии терапия может быть продолжена на фоне трансфузии Для тяжелой гематологической токсичности или в тех случаях, когда переливание крови по-прежнему требуется, несмотря на снижение дозы, следует прервать использование олапариба. Если сохраняется токсичность 3–4-й степени после 4 нед перерыва в применении препарата, требуется биопсия костного мозга
Миелодиспластический синдром или миелоидная лейкемия	Немедленное прекращение приема препарата
Пневмонит	Отмена олапариба и выяснение причины симптомов (кашля, одышки), рентгенографическое исследование Если пневмонит подтвержден, следует проводить лечение глюкокортикоидами

\*Рекомендуемое снижение дозы до 200 мг (4 капсулы по 50 мг) 2 раза в день (общая суточная доза 400 мг). Возможна еще одна ступень редукции дозы до 100 мг (2 капсулы по 50 мг) 2 раза в день (общая суточная доза 200 мг).

пациенток получали поддерживающую монотерапию олапарибом в течение 57 и 10 мес соответственно, и 1 получила плацебо в течение 44 мес.

### Что должен знать практикующий врач по правильному применению олапариба

Пациентки, отобранные для лечения с применением в поддерживающем режиме олапариба, должны быть выбраны в соответствии с критериями включения в исследование 19. Иными словами, должны иметь герминальную или соматическую мутацию *BRCA*, морфологический тип опухоли, соответствовать серозной карциноме высокой степени злокачественности, и должен быть полный или частичный эффект на платиносодержащую ХТ данного платиночувствительного рецидива.

Так как данные о применении олапариба при печеночной и почечной недостаточности ограничены, то он противопоказан этой категории пациенток. Олапариб не следует назначать больным со снижением печеночной функции (повышение билирубина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза от верхнего предела нормы) или при наличии среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Препарат можно принимать больным с 1-й степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина более 50 мл/мин) в рекомендуемой дозе при условии постоянного контроля за функцией почек. По поводу применения препарата в условиях гемодиализа данных нет.

Рекомендуемая доза олапариба составляет 400 мг (8 капс по 50 мг) 2 раза в день, что эквивалентно общей суточ-

Рис. 5. КТ от 12.10.2012 (множественные метастазы по брюшине, лимфоузлы корня легких).



Рис. 6. КТ от 25.04.2013 (уменьшение таргетных очагов на 74%).



ной дозе 800 мг. Лечение следует продолжать до прогрессирования, определяемого объективными методами оценки, или появления симптоматического прогрессирования.

Бессимптомный рост маркера СА-125 или появление по данным объективных методов обследования мелких метастазов без наличия симптомов заболевания не являются причиной прекращения применения олапариба.

Препарат следует принимать по меньшей мере через 1 ч после еды, и пациентки должны воздерживаться от употребления пищи еще в течение 2 ч после приема олапариба. В исследовании влияния пищи на эффект лечения было показано, что наличие еды в желудке уменьшает скорость абсорбции олапариба (время максимальной концентрации в плазме крови было отсрочено приблизительно на 2 ч). Тем не менее не было большого влияния на максимальную концентрацию препарата в плазме (увеличение на 10%).

Учитывая, что ферменты системы СYP3A 4/5 участвуют в метаболизме олапариба, рекомендуется совместно не применять ни мощные индукторы, ни мощные ингибиторы СYP3A 4/5. Наиболее часто встречаемые ингибиторы СYP3A 4/5 – это ряд антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов и грейпфрутовый сок [73].

Данных о влиянии олапариба на заживление ран нет, поэтому прерывать применение препарата при проведении небольших хирургических процедур не рекомендуется. А при серьезных видах хирургических вмешательств олапариб следует приостановить за несколько дней до операции и не возобновлять до заживления раны.

В случае появления токсичности на лечении олапарибом коррекция доз препаратов производится в соответствии с видом и степенью выраженности токсичности (табл. 4).

### Заключение

В исследовании 19 продемонстрировано увеличение ОВ больных с мутацией *BRCA* у пациенток с платиночувствительным рецидивом серозного низкодифференцированного РЯ в группе с применением олапариба в качестве поддерживающего лечения. Также олапариб показал значительное увеличение ВВП заболевания и в промежуточных конечных точках – это увеличение времени до первой последующей терапии или смерти и до второй последующей терапии или смерти. Кроме того, 11 (15%) из 74 пациенток с *BRCAt* продолжают принимать олапариб в течение 5 или более лет, свидетельствуя тем самым, что этот препарат может значительно изменить ход болезни. Для подтверждения данных исследования 19 (2-я фаза исследования) проводится исследование SOLO-2 (NCT01874353) 3-й фазы, целью которого является оценка поддерживающей терапии олапарибом в таблетированной форме у пациенток с мутацией *BRCA* и платиночувствительным рецидивом серозного РЯ, которые получили по меньшей мере две предыдущие линии ХТ на основе препаратов платины. Олапариб имеет профиль безопасности, позволяющий поддерживать его длительное применение в качестве монотерапии в поддерживающем режиме. В регистрационном исследовании токсичность отмечалась в основном 1 и 2-й степени и легко контролирова-

лась. Важным моментом в лечении является осведомление пациенток о правильном приеме препарата до начала терапии.

В 2016 г. внесены изменения в рекомендации ESMO по тестированию больных РЯ и лечению *BRCA*-ассоциированного РЯ [74]. Рекомендации по *BRCA*-тестированию имеют отличия в разных странах. По рекомендациям ESMO тестирование на носительство герминальной мутации *BRCA* следует проводить пациенткам с высокой степенью злокачественности опухоли, вопрос о тестировании на наличие соматической мутации также рекомендуют рассматривать, но данный анализ не является обязательным, так как соматические мутации встречаются редко. Для *BRCA*-ассоциированного РЯ ЕМА одобрил олапариб для лечения данной группы больных в поддерживающем режиме после ответа на платиносодержащую ХТ у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ.

Рекомендации RUSSCO также согласуются с рекомендациями ESMO по данному вопросу. Тестирование на наличие мутаций *BRCA* рекомендовано всем пациенткам с серозной и эндометриальной аденокарциномой с высокой степенью злокачественности, и в июле 2016 г. олапариб (Линпарза) одобрен Минздравом России и вошел в рекомендации RUSSCO в качестве поддерживающей терапии у больных с платиночувствительными рецидивами РЯ, леченных с эффектом платиносодержащими режимами ХТ [75]. Прием олапариба должен начинаться в течение 8 нед после окончания ХТ, согласно дизайну исследования 19.

### Клинический пример применения препарата

*Женщина, 44 года, без семейного онкологического анамнеза, поступила в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с жалобами на увеличение живота в объеме, одышку.*

*Цитологическое исследование (плевральная жидкость и асцитическая) – аденокарцинома.*

*По данным компьютерной томографии (КТ) – в малом тазу конгломерат около 15–18 см, состоящий из матки с опухолево измененными яичниками, множественные метастазы по брюшине размерами 1,5–2,0 см и метастазы в большом сальнике до 3,5 см, выраженный асцит и правосторонний плеврит, достигающий до V ребра. СА-125 – 3160 МЕ/мл.*

*Диагноз: РЯ, метастазы по брюшине, в большой сальник, асцит, правосторонний плеврит. Т3сNхM1 IV стадия.*

*Первичное лечение: 4 курса полихимиотерапии – ПХТ (наклитаксел/карбоплатин) → оптимальная циторедукция (экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника) → 2 курса ПХТ (наклитаксел/карбоплатин).*

*Гистологическое исследование: серозная низкодифференцированная аденокарцинома.*

*По данным обследования от 26.05.2011 (завершение лечения) – полная регрессия. СА-125 = 13,8 Ед/мл. Далее наблюдение.*

*В октябре 2012 г. при очередном обследовании: СА-125 = 47,9 Ед/мл, ECOG – 0. Жалоб нет. 12.10.2012 – КТ: появление*

метастазов в паратрахеальные лимфоузлы, лимфоузлы корня обоих легких и метастазы по брюшине (рис. 5) → **платиночувствительный рецидив (интервал без лечения 16 мес).**

На тот момент тестирование на носительство мутаций BRCA не проводилось.

С 06.12.2012 по 11.04.2013 проведено 6 курсов ПХТ (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин – АUC 4) с частичным эффектом (рис. 6).

Прогрессирование 20.10.2013 в виде увеличения метастазов в лимфоузлах корня легких, средостении, по брюшине, асцит (2-й рецидив через 6 мес).

С 08.11.2013 по 21.03.2014 проведено 6 курсов ПХТ (3-й линии) по схеме доксофурицин 30 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> с частичным эффектом (исчезновение асцита и уменьшение в размерах метастазов по брюшине, мета-

стазы в лимфоузлах корня легких прежних размеров). Далее пациентка наблюдалась. Через 6 мес, 28.09.2014, вновь появились асцит, увеличение в размерах метастазов по брюшине, метастазы в лимфоузлах корня легких, средостении прежних размеров (3-й рецидив, через 6 мес).

Провели BRCA-тестирование, и выявлена мутация в гене BRCA1 – 5382ins C.

С 10.10.2014 по 27.02.2015 провели 6 курсов ПХТ (3-й линии) по схеме гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8-й дни + карбоплатин АUC 5 каждый 21 день с частичным эффектом.

Далее пациентка получала олапариб 400 мг 2 раза в день по настоящей момент с нарастанием частичного эффекта. Из побочных эффектов: слабость 1-й степени, тошнота 1-й степени. Другой токсичности не было.

После окончания 4-й линии ХТ пациентка получает 18 мес олапариб с подтвержденным частичным эффектом.

## Литература/References

1. Cancer Research UK. Cancer mortality for common cancers. 2011. <http://www.cancerresearchuk.org>
2. Siegel R, Naisbaidam D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
3. Raja FA, Chopra N, Ledermann JA. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 10): x118–27.
4. European Medicines Agency. Lynparza. International non-proprietary name: Olaparib. European public assessment report. 014. <http://www.ema.europa.eu>
5. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24–32.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
7. Wiedemeyer WR, Beach JA, Karlan BY. Reversing platinum resistance in high-grade serous ovarian carcinoma: targeting BRCA and the homologous recombination system. *Front Oncol* 2014; 4: 34. DOI: 10.3389/fonc.2014.00034
8. 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.
9. Kbalique S, Hook JM, Ledermann JA. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2014; 26 (5): 521–8.
10. Garcia A, Singh H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5 (2): 133–41.
11. Chen Y, Zhang L, Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288 (2): 367–74.
12. Shaw HM, Hall M. Emerging treatment options for recurrent ovarian cancer: the potential role of olaparib. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1197–206.
13. Lheureux S, Oza AM. Olaparib for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2 (5): 497–508.
14. Basu B, Sandhu SK, de Bono JS. PARP inhibitors: mechanism of action and their potential role in the prevention and treatment of cancer. *Drugs* 2012; 72 (12): 1579–90.
15. De Lorenzo SB, Patel AG, Hurley RM et al. The elephant and the blind men: making sense of PARP inhibitors in homologous recombination deficient tumor cells. *Front Oncol* 2013; 3: 228. DOI: 10.3389/fonc.2013.00228.
16. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol* 2014; 25 (1): 32–40.
17. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008; 26 (22): 3785–90.
18. Lord CJ, Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. *Nat Med* 2013; 19: 1381–8.
19. Press JZ, de Luca A, Boyd N et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008; 8: 17. DOI: 10.1186/1471-2407-8-17.
20. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. 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: 2654–63.
21. Beristain E, Martinez-Bouzas C, Guerra I et al. Differences in the frequency and distribution of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer cases from the Basque country with respect to the Spanish population: implications for genetic counseling. *Breast Cancer Res Treatment* 2007; 106 (2): 255–62.
22. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1480–90.
23. Konecny M, Milly M, Zavodna K et al. Comprehensive genetic characterization of hereditary breast/ovarian cancer families from Slovakia. *Breast Cancer Res Treatment* 2011; 126 (1): 119–30.
24. Marroni F, Aretini P, D'Andre E et al. Penetrances of breast and ovarian cancer in a large series of families tested BRCA1/2 mutations. *Eur J Hum Genet* 2004; 12 (11): 899–906.
25. Nanda R, Schumm LP, Cummings S et al. Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. *J Am Med Assoc* 2005; 294 (15): 1925–33.
26. Seymour JF, Casadei S, Zampiga V et al. Results of a population-based screening for hereditary breast cancer in a region of North-Central Italy: contribution of BRCA1/2 germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treatment* 2008; 112 (2): 343–9.
27. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR et al. Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prevent* 2005; 14 (7): 1666–71.
28. Gayther SA, Russell P, Harrington P et al. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: no evidence for other ovarian cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (4): 1021–9.
29. Anton-Culver H, Cohen PP, Gildea ME, Ziogas A. Characteristics of BRCA1 mutations in a population-based case series of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (10): 1200–8.
30. Janezic SA, Ziogas A, Krumroy LM et al. Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases. *Hum Molecular Genet* 1999; 8 (5): 889–97.
31. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Nat Cancer Institute* 2006; 98 (23): 1694–706.
32. Stratton JF, Gayther SA, Russell P et al. Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer. *New Engl J Med* 1997; 336 (16): 1125–30.
33. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. 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.
34. Zhang S, Royer R, Li S et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121 (2): 353–7.
35. Staurovopoulou AV, Fostira F, Pertesi M et al. Prevalence of BRCA1 mutations in familial and sporadic greek ovarian cancer cases. *PLoS ONE* 2013; 8 (3).
36. De Leeneer K, Coene I, Crombez B et al. Prevalence of BRCA1/2 mutations in sporadic breast/ovarian cancer patients and identification



- of a novel de novo BRCA1 mutation in a patient diagnosed with late onset breast and ovarian cancer: implications for genetic testing. *Breast Cancer Res Treatment* 2012; 132 (1): 87–95.
37. Brozek I, Ochman K, Debnjak J et al. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (2): 433–7.
  38. Smirnova TY, Pospelkova NI, Lyubchenko LN et al. High incidence of mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in ovarian cancer. *Bul Experimental Biol Med* 2007; 144 (1): 83–5.
  39. Lim MC, Kang S, Seo S et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean ovarian cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135 (11): 1593–9.
  40. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 2000; 283 (17): 2260–5.
  41. Berchuck A, Heron K, Carney ME et al. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4 (10): 2433–7.
  42. Lakbani SR, Manek S, Penault-Llorca F et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (7): 2473–81.
  43. Rubin SC, Benjamin I, Bebbakht K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germline mutations of BRCA1. *New Engl J Med* 1996; 335 (19): 1413–6.
  44. Shaw PA, McLaughlin JR, Zveemer RP et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Patbol* 2002; 21 (4): 407–11.
  45. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Patbol* 2000; 31 (11): 1420–4.
  46. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2012; 21 (1): 134–47.
  47. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO et al. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 2000–7.
  48. Adams SF, Marsb EB, Elmasri W et al. A high response liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 486–91.
  49. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 372–9.
  50. Tewey KM, Rowe TC, Yang L et al. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984; 226: 466–8.
  51. Hyman DM, Zhou Q, Arnold AG et al. Topotecan in patients with BRCA-associated and sporadic platinum-resistant ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 196–9.
  52. Safra T, Rogowski O, Muggia FM. The effect of germ-line BRCA mutations on response to chemotherapy and outcome of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 488–95.
  53. Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer. *Oncologist* 2005; 10: 205–14.
  54. Thorn CF, Osbiro C, Marsb S et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 440–6.
  55. David SP, Tan DS, Kaye SB. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2-Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? ASCO EDUCATIONAL BOOK 2015; p. 114–2.
  56. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 575–82.
  57. Quinn JE, Carsen JE, James CR et al. BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 134–42.
  58. Chabalier C, Lamare C, Racca C et al. BRCA1 down regulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance. *Cell Cycle* 2006; 5: 1001–7.
  59. Tan DS, Yap TA, Hutka M et al. Implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1246–53.
  60. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A et al. BRCA expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88: 1285–91.
  61. Zhou C, Smith JL, Liu J. Role of BRCA1 in cellular resistance to paclitaxel and ionizing radiation in an ovarian cancer cell line carrying a defective BRCA1. *Oncogene* 2003; 22: 2396–404.
  62. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361 (2): 123–34.
  63. Fong PC, Yap TA, Boss DS et al. 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.
  64. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT et al. 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.
  65. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK et al. Olaparib monotherapy in patients. *Curr Oncol Rep* (2016) 18:29 with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33 (3): 244–50.
  66. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016; 140 (2): 199–203.
  67. Lee JM, Hays JL, Annunziata CM et al. Phase I/II study of olaparib and carboplatin in BRCA1 or BRCA2 mutation-associated breast or ovarian cancer with biomarker analyses. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (6): dju089. [PubMed Central PMCID: 24049120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049120/).
  68. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 87–97.
  69. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1382–92.
  70. Jonathan A Ledermann, Philipp Harter. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1579–89.
  71. Jonathan A Ledermann, Philipp Harter et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016; 1–8. DOI: 10.1038/bjc.2016348.
  72. Kathleen N Moore, Bradley J Monk. Patient Counseling and Management of Symptoms During Olaparib Therapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Oncologist* 2016; 21: 1–10.
  73. Michael Friedlander, Susana Banerjee. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with BRCA mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2016; 12: 323–31.
  74. Jonathan A Ledermann, Sessa C et al. eUpdate-Ovarian cancer treatment recommendations. *ESMO* 2016.
  75. Тюляндин С.А., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (Спецвып. 2): 123–34. / Tulyandin SA, Dengina NV, Kolomiets LA. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka iaichnikov/pervichnogo raka brüisbiñy/raka matochnykh trub. Zlokachestvennyye opukholi. 2016; 4 (Spetsvyp. 2): 123–34. [in Russian]

## Сведения об авторе

**Хохлова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина.  
E-mail: svkhokhlova@mail.ru