

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Тихомирова Татьяна Евгеньевна

**BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В РОССИИ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Гуторов Сергей Львович**

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Введение: определение, эпидемиология, факторы риска	13
1.2 Скрининг, диагностика	15
1.2.1 Молекулярно-генетическое тестирование	17
1.3 Хирургическое и лекарственное лечение	22
1.4 BRCA-ассоциированный рак яичников	26
1.5 Заключение	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования	43
2.2 Конечные точки исследования	44
2.2.1 Первичная конечная точка	44
2.2.2 Вторичные конечные точки	44
2.3 Формирование базы данных	44
2.4 Формирование математической модели распределения.....	45
2.5 Статистический анализ	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
3.1 Мутации в генах <i>BRCA1/2</i> при раке яичников в российской популяции пациенток.....	50
3.1.1 Распределение BRCA-ассоциированного рака яичников в российской популяции пациенток	50
3.1.2 Спектр мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> в российской популяции пациенток	52
3.1.3 Клинико-морфологические особенности BRCA- ассоциированного рака яичников	56
3.1.4 Анализ отягощённого семейного анамнеза в структуре рака яичников.....	59

3.1.5 Оценка хирургического лечения рака яичников в российской популяции пациенток	61
3.1.6 Оценка предоперационного лекарственного лечения и интервальной циторедукции	62
3.1.7 Оценка лекарственного лечения 1-й линии	65
3.1.8 Оценка поддерживающего лечения рака яичников	68
3.2 Отдаленные результаты лечения больных раком яичников в зависимости от статуса генов <i>BRCA1/2</i>	69
3.3 Алгоритм молекулярно-генетического тестирования рака яичников	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Рак яичников (РЯ) является гетерогенным заболеванием и занимает одно из ведущих мест по показателю смертности среди всех гинекологических злокачественных новообразований. За последнюю четверть века, даже с учетом внедрения современных терапевтических протоколов, показатель пятилетней общей выживаемости при впервые выявленном раке яичников демонстрирует незначительный рост, достигнув лишь 49% [63]. Основными факторами, обуславливающими столь высокую смертность от данной патологии, являются ее бессимптомное развитие на ранних стадиях и, как следствие, позднее выявление [63].

Важной биологической характеристикой РЯ является также высокая распространенность герминальных и соматических мутаций в генах-супрессорах опухолевого роста *BRCA1/2*, которые, согласно данным исследований, выявляются в 10-27% случаев [23]. Частота соматических мутаций оценивается в 5-7% [54, 60]. При этом необходимо отметить, что сведения о распространённости данного типа мутаций в генах *BRCA1/2* в мировых научных источниках ограничены, а по Российской Федерации (РФ) подобная информация и вовсе отсутствует.

Пожизненный риск развития РЯ у носительниц герминальных мутаций демонстрирует значительную вариабельность: для гена *BRCA1* он оценивается в 40-60%, тогда как для *BRCA2* - в 11-30%, с тенденцией к увеличению по мере старения [118]. Исследования также показывают, что у пациенток с мутацией в гене *BRCA1* заболевание манифестирует в более молодом возрасте (в среднем 51,3 года) по сравнению с общей популяцией (53,8 года) [44]. В клинической картине BRCA-ассоциированный РЯ, как правило, лишен уникальных симптомов и в большинстве случаев гистологически представлен низкодифференцированной аденокарциномой [17].

Особенностью течения BRCA-ассоциированного РЯ является его высокая восприимчивость к действию платиносодержащих агентов и ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Благодаря использованию этих таргетных лекарственных средств, у данной категории больных регистрируется более благоприятный прогноз, что находит отражение в увеличении медианы общей выживаемости [23, 25, 28, 40, 42].

Определение мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ является обязательным и в разных странах осуществляется с использованием различных методик. В РФ в большинстве случаев используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на первом этапе, с последующим расширением методов диагностики при негативном результате. В Европе и США проводится сразу полногеномное секвенирование (NGS). Оптимального алгоритма тестирования с учётом стоимости и клинических преимуществ в настоящее время не разработано.

Внедрение PARP-ингибиторов в 2018 году ознаменовало собой прорыв в терапии BRCA-ассоциированного РЯ. Применение этих средств в рамках поддерживающего лечения, особенно после первой линии, приводит к статистически значимому улучшению ключевых показателей: выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и периода до начала последующей терапии. Важнейшим клиническим эффектом является существенное повышение частоты достижения полной ремиссии. Выявление мутации *BRCA1/2* является прогностически значимым фактором.

В настоящее время отсутствуют данные о частоте распространенности наследственного РЯ в широкой выборке пациенток, а также по частоте встречаемости соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции. В доступной литературе по результатам небольших одноцентровых исследований частота встречаемости герминальных мутаций варьирует от 10 до 28%, данные о частоте соматических мутаций отсутствуют. Необходимо отметить, что в большинстве случаев для диагностики использовался метод ПЦР, который позволяет выявить около 50% наследственных мутаций. В связи с отсутствием применения метода полногеномного секвенирования NGS в рутинной

клинической практике в настоящее время нет данных о частоте встречаемости редких, включая клинически значимые, мутаций в российской популяции пациентов. Это приводит к снижению частоты выявления, а как следствие и вероятности применения современных методов и тактик лечения. В РФ не прослежены отдалённые результаты лечения пациентов в зависимости от статуса генов *BRCA1/2*, этнической принадлежности, клинической и морфологической характеристики болезни. Отсутствие этой значимой для практической и фундаментальной медицины информации и определяет необходимость данного клинического исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком яичников за счет применения разработанного алгоритма выявления герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, лежащего в основе выбора оптимальной тактики лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции методами ПЦР, NGS.
2. Провести анализ спектра мутаций в генах *BRCA1/2*.
3. Определить клинико-морфологические особенности больных РЯ с патогенными мутациями *BRCA1/2*.
4. Оценить прогностическую значимость статуса генов *BRCA1/2* в отношении непосредственных и отдаленных исходов у пациентов, прошедших хирургическое и лекарственное лечение.
5. Разработать оптимальный и экономически обоснованный алгоритм тестирования мутации *BRCA1/2* у больных РЯ в российской популяции с применением методик – ПЦР, NGS.

Научная новизна

Впервые в нашем исследовании представлены актуальные данные по распространённости герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции на большой выборке пациенток. Также, определена частота соматических мутаций в неотобранной популяции больных. Ранее данных по распространённости соматических мутаций представлено не было. В проведённом нами исследовании оценена значимость методов ПЦР и NGS тестирования, влияющих на тактику лечения. Интересной частью нашей работы представляются новые данные о мутациях «основателя», где одна из 8 «горячих» точек при ПЦР тестировании не вошла в подгруппу частых мутаций. В свою очередь, редкая мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G, которая была выявлена в 2,8% случаев, в перспективе может заменить мутацию с.5946del в диагностической модели.

Ключевым моментом проведённого исследования является выработанный экономически выгодный алгоритм молекулярно-генетического тестирования BRCA-ассоциированного РЯ, в основу которого положены данные из нашей работы. В настоящее время рекомендуемого алгоритма тестирования в РФ нет.

Одной из особенностей проведённого наблюдательского исследования является отражение реальной клинической практики ведения больных РЯ в России. Нами были проанализированы и представлены результаты лечения больных с локализованным и метастатическим РЯ в зависимости от статуса генов *BRCA1/2* в российской популяции больных, описаны как хирургический, так и лекарственный подходы к лечению заболевания. Также, представлены данные реальной клинической практики о лечении BRCA-ассоциированных пациенток без применения PARP-ингибиторов и попыток проведения поддерживающих фаз незарегистрированными режимами.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведённого исследования был разработан экономически выгодный алгоритм молекулярно-генетического тестирования BRCA-

ассоциированного РЯ. Полученные данные помогут выявить наибольшее количество мутаций при наименьших финансовых затратах. Разработанная схема тестирования поможет структурировать диагностическое звено. Кроме того, актуальные данные о спектре частых мутаций в российской популяции больных могут лечь в основу пересмотра диагностической панели ПЦР.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование включает в себя три основные части. В первой части работы изложены результаты распространённости герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, описаны клиничко-морфологические особенности BRCA-ассоциированного РЯ, а также изучены подходы к лечению РЯ в реальной клинической практике в период с 2014 года по 2018 год. На этапе планирования исследования был осуществлен всесторонний анализ данных зарубежных и российских научных источников, соответствующих тематике работы. В рамках аналитического обзора изучены эпидемиологические аспекты BRCA-ассоциированного РЯ, включая распространённость и клиничко-молекулярные характеристики, что позволило обосновать актуальность, сформулировать цель и конкретные задачи исследования. Кроме того, на основании полученных данных были разработаны критерии включения и исключения пациентов из анализа.

В наше наблюдательное неинтервизионное исследование включено 500 пациенток. Первичной конечной точкой первой части исследования явилось определение частоты герминальных и соматических мутаций в российской популяции пациенток. Исследование вторичных конечных точек было сфокусировано на двух основных направлениях: во-первых, на оценке распределения частых и редких мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции, и во-вторых, на выявлении взаимосвязи между мутационным статусом этих генов и клиничко-морфологическими характеристиками РЯ. В исследовании изучены подходы к лечению РЯ в реальной клинической практики

в период с 2014 по 2018 года. Проведён анализ хирургического лечения, включающий сроки и объёмы циторедуктивных операций, а также лекарственное лечение, описаны его сроки, режимы и исходы.

В рамках второй части работы был проведен анализ отдаленных результатов терапии РЯ с учетом мутационного статуса *BRCA1/2*. Исследование было сфокусировано на оценке влияния различных подходов к хирургическому и лекарственному лечению на показатели безрецидивной и общей выживаемости. В качестве первичной конечной точки была определена выживаемость без прогрессирования (ВБП), а вторичной — общая выживаемость (ОВ), с последующим анализом в зависимости от наличия или отсутствия мутаций.

В третьей части исследования при помощи биномиальной математической модели распределения, а также используя полученные данные из первых двух частей исследования, разработан экономически выгодный алгоритм молекулярно-генетического тестирования мутаций в генах *BRCA1/2*, который и был первичной конечной точкой.

Оценка кривых выживаемости проводилась с построением кривых по Каплану-Мейеру, а сравнение между группами - с использованием лог-ранк теста. Сравнение категориальных переменных осуществлялось с применением критерия χ^2 с поправкой Йейтса для таблиц 2×2 ; в случае малого количества наблюдений использовался точный критерий Фишера. Для сравнения непрерывных переменных в зависимости от распределения данных применяли t-критерий Стьюдента (нормальное распределение) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (отклонение от нормы). Во всех видах анализа уровень статистической значимости определяли как $p < 0,05$, с расчетом двусторонних р-значений и 95% доверительных интервалов. Для оценки независимого влияния различных факторов на безрецидивную выживаемость был выполнен однофакторный регрессионный анализ с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса. Статистическая обработка данных была выполнена в программных средах IBM SPSS Statistics v.20.0 (IBM Corp., 2011) и MedCalc v.20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

Положения, выносимые на защиту

С помощью стандартных и расширенных методов диагностики, из которых чаще использовались методы ПЦР и NGS, в 28,4% случаев определены патогенные мутации в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток РЯ. Соматические мутации определены в 4,8%. Частые мутации, которые могут быть определены методом ПЦР крови, выявлены в 50% случаев. Частая мутация в гене *BRCA2* с.5946del, которая является одной из восьми мутаций, входящих в диагностическую модель ПЦР, выявлена только в 0,71%. Редкая мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G выявлена в 2,8% и может заменить частую мутацию с.5946del в диагностической панели ПЦР.

При наличии мутаций в генах *BRCA1/2* наибольшую эффективность имела стандартная схема химиотерапии первой линии с включением производных платины и таксанов.

Проведение первичной и оптимальной циторедуктивной операции ассоциировано с достоверным увеличением ВБП и ОВ.

Оптимальным алгоритмом тестирования мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции является тестирование крови методом ПЦР на первом этапе. При отрицательном результате рекомендовано тестирование опухолевой ткани методом NGS.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; группе научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; отрасли науки: Медицинские; направлению исследований п.2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.), п.10. Оценка

эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Степень достоверности и апробации результатов

Репрезентативный объем выборки, наряду с применением современных методов молекулярно-генетического анализа, тщательной оценкой эффективности лечения и строгой статистической обработкой, позволяет считать выводы исследования обоснованными и достоверными.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, отделения онкогинекологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 27 июня 2025 года.

Публикации по теме диссертации

По материалам проведенного исследования опубликованы 2 научные работы в рецензируемых журналах, входящих в утвержденный Перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 115 страниц машинописного текста. Работа построена по традиционной структуре и содержит введение, четыре основные

главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень условных сокращений и список использованной литературы. Библиография включает 118 источников (13 отечественных и 105 зарубежных). Изложение текста сопровождается 25 рисунками и 13 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение: определение, эпидемиология, факторы риска

Рак яичников – злокачественное эпителиальное заболевание яичников, характеризующееся самой высокой смертностью среди всех гинекологических новообразований. Пятилетняя выживаемость составляет около 47%, что в основном связано с несвоевременной диагностикой заболевания – более 59% случаев выявляются на поздних стадиях [35]. В период с 1975 по 2014 года благодаря развитию в области медицины смертность при РЯ снизилась на 40% [38].

Заболеваемость РЯ во всем мире за 2020 год занимает 8-е место и составляет 6,6% среди всех онкологических заболеваний у женщин [55]. В России по показателям на 2020 год РЯ занимает 9-е место, что соответствует 4,4%, а в абсолютном количестве зарегистрировано 13 144 новых случаев заболевания [7]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 59,4 года, а показатель прироста заболеваемости за 10 лет достиг 4,77% [7]. Риск развития РЯ на протяжении жизни в общей популяции по разным источникам составляет от 1,3 [108] до 1,9% [88].

Наиболее часто встречаемой опухолью яичников является эпителиальный рак, который принято разделять на две группы – I тип и II тип. В первую группу заболевания входят высокодифференцированный серозный (low-grade серозная карцинома – LGSC), муцинозный, эндометриоидный РЯ, а также светлоклеточная карцинома. Данная группа заболеваний характеризуется генетической стабильностью и медленным ростом. Ко второму типу относят high grade серозную карциному (HGSC), характеризующейся высокой злокачественностью и раннему прогрессированию заболевания [65].

Среди всех фенотипов эпителиального рака яичников HGSC составляет 70-80% случаев, LGSC 5%, а эндометриоидный, муцинозный и светлоклеточный РЯ

10%, 3% и 10% соответственно [107]. Краткая характеристика гистотипов опухолей яичников представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Ключевые характеристики фенотипов опухолей яичников

I тип	II тип
<ul style="list-style-type: none"> • Имеет более благоприятный прогноз • Ассоциирован с продолжающимися овуляторными циклами, воспалением, эндометриозом • Диагностируется на более ранних стадиях • Происходит из яичников 	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциирован с высокой летальностью • Диагностируется на поздних стадиях • Часто связан с генетическими мутациями • Происходит из фаллопиевых труб
LGSC	HGSC
<ul style="list-style-type: none"> • 5% всех эпителиальных опухолей яичников • Диагностируется в более раннем возрасте • Прогноз лучше, чем при HGSC 	<ul style="list-style-type: none"> • 80% всех эпителиальных опухолей яичников • 10-летняя смертность 70%
Эндометриоидная опухоль яичников	
<ul style="list-style-type: none"> • Часто ассоциирована с эндометриозом • Чаще высокодифференцированная • Прогноз лучше, чем при серозной или муцинозной аденокарциноме 	
Светлоклеточная карцинома	
<ul style="list-style-type: none"> • 10% всех эпителиальных опухолей яичников • Часто ассоциирована с эндометриозом • Часто диагностируется на ранних стадиях • При диагностике на поздних стадиях прогноз неблагоприятный 	
Муцинозная карцинома	
<ul style="list-style-type: none"> • Самая редкая эпителиальная опухоль яичников • Единственным возможным фактором риска является курение • В 80% случаев диагностируется на I стадии • На ранних стадиях прогноз лучше, чем при HGSC, но хуже на поздних стадиях • Следует дифференцировать с метастазированием из опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 	

Точные причины возникновения РЯ неизвестны. По мнению различных авторов основными факторами риска являются ранее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов или низкий паритет, ожирение [67]. Также, использование заместительной гормональной терапии в период менопаузы ассоциировано с увеличением риска развития РЯ, при этом каждые 5 лет применения препаратов увеличивают риск на 50% [67]. Курение ассоциировано с возникновением лишь муцинозной карциномы и не связано с развитием других гистотипов РЯ [67]. Кроме того, значима роль наследственного фактора – наличие мутаций в генах *BRCA1/2* увеличивает риск возникновения РЯ на протяжении жизни до 60% [27].

Кормление грудью, лигирование маточных труб или сальпингэктомия напротив ассоциированы со снижением риска развития РЯ на 13-50% [67]. Применение комбинированных оральных контрацептивов также обладает протективным действием и снижает риск на 25-30%, при этом длительность использования корректирует со снижением риска [67].

1.2 Скрининг, диагностика

В настоящее время не существует эффективных скрининговых программ для выявления РЯ. Предпринимались попытки использование комбинации трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) и определения онкомаркера СА-125 (Cancer Antigen 125 – раковый антиген 125), однако данный метод не показал положительных результатов в снижении смертности от РЯ, несмотря на увеличение выявляемости заболевания [56].

В свою очередь определение онкомаркера СА-125 доказало свою значимость в качестве диагностического показателя при РЯ. Его повышенные значения выявляется примерно в 80% случаев всех стадий РЯ [45]. Метод имеет высокую чувствительность в качестве контроля лечения РЯ. Однако, по результатам многочисленных исследований определение онкомаркера СА-125 в качестве скринингового показателя продемонстрировало низкую прогностическую ценность положительных результатов (5%) и высокую частоту

ложно-положительных результатов. Помимо этого, его увеличенные значения приводили к повышенной тревожности женщин и проведению излишних инвазивных методов диагностики [56]. Необходимо отметить, что повышение СА-125 может наблюдаться не только при злокачественных процессах, но и при доброкачественных опухолях, а также при эндометриозе, беременности, воспалительных заболеваниях органов малого таза [96]. При ранних стадиях РЯ повышение онкомаркера СА-125 не превышает 50% случаев [107].

В настоящее время широко используется алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), включающий в себя последовательные измерения уровня биомаркера СА-125, HE4 (human epididymis protein 4) и менопаузальный статус пациенток. Данный метод показал свою эффективность в обнаружении более ранних стадий РЯ. Тем не менее, показатель смертности после внедрения в практику алгоритма ROMA не изменился, а затратность на реализацию процедуры оказалась высокой [56]. Это объясняется эффективностью метода в качестве дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями.

Более чем в 75% случаев РЯ выявляется на поздних стадиях, что связано с бессимптомным течением болезни, а также неспецифичностью клинических проявлений заболевания. Ранняя диагностика РЯ является наиболее важным прогностическим фактором [45]. Для иллюстрации приводим показатели выживаемости в зависимости от стадии заболевания в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели выживаемости при РЯ в зависимости от стадии [37, 61, 89, 97, 103]

Стадия	Классификация FIGO	Пятилетняя выживаемость (%)
I	IA, IB, IC	92
II	IIA, IIB, IIC	73-78
III	IIIA, IIIB, IIIC	39-59
IV	IVA, IVB	17-28

Примечание: FIGO – the International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушерства и гинекологии).

В алгоритм диагностики РЯ входит сбор анамнеза, физикальный осмотр, трансвагинальное УЗИ, обладающее высокой чувствительностью и специфичностью, а также биопсия с последующим морфологическим исследованием. Кроме стандартных анализов крови, в качестве диагностики заболевания проводится анализ уровня онкомаркера СА-125, HE4, индекс ROMA в крови.

В связи с новыми подходами к лечению наследственных форм РЯ, в последние годы определение мутаций в генах *BRCA1/2* является обязательным при впервые выявленном заболевании. Оптимальный метод диагностики в настоящее время не установлен.

1.2.1 Молекулярно-генетическое тестирование

Определение BRCA-статуса опухоли является важным составляющим диагностики РЯ, позволяющим с достаточно высокой точностью предсказать течение заболевания, рационализировать лекарственное лечение на различных этапах и, в целом, лечебную тактику. Кроме того, важным составляющим молекулярно-генетического тестирования является установление факторов риска развития опухолей у родственников пациентки.

История изучения наследственной природы заболевания восходит к 1866 году, когда французский хирург Пьер Поль Брока, проанализировав семейный анамнез своей супруги, впервые описал наследуемую предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) и яичников [3]. Спустя почти 130 лет существование данного наследственного синдрома получило молекулярно-генетическое подтверждение. Так, в работе Мэри-Клэр Кинг и соавторов был проведен анализ семей с ранней манифестацией РМЖ и установлена локализация гена, ответственного за предрасположенность, на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21), который позднее получил название *BRCA1* [68]. Непосредственно ген *BRCA1* был клонирован в 1994 году [16], а вскоре на 13-й хромосоме был обнаружен и ген *BRCA2* [69]. Эти фундаментальные открытия позволили

существенно углубить понимание генетической предрасположенности к раку, функций генов-супрессоров и их роли в опухолевой биологии, заложив основу для разработки новых стратегий профилактики и терапии.

Изначально определение мутаций в генах *BRCA1/2* проводилось только при отягощённом семейном анамнезе РЯ и РМЖ. Однако применение данного подхода позволяло выявить лишь часть носительниц мутаций, оставляя за рамками диагностики более 40% случаев, не отягощенных семейным анамнезом [105].

Согласно современным международным рекомендациям, молекулярно-генетическое тестирование показано всем пациенткам с первично диагностированным морфологически верифицированным РЯ, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком [90]. Сроки выполнения анализа варьируют в разных клиниках: тестирование может быть инициировано непосредственно после установления диагноза или в процессе терапии. Тем не менее, учитывая современные подходы к поддерживающему лечению *BRCA*-ассоциированного РЯ III-IV стадий, определение мутационного статуса рекомендуется завершать до окончания первой линии химиотерапии.

Основным традиционным методом определения мутаций в генах *BRCA1/2* в России является *real-time* ПЦР (полимеразная цепная реакция в реальном времени), которая позволяет определить наличие нуклеотидной последовательности мутированного гена, а также количество её копий. В связи с низкой производительностью данный метод выявляет только наиболее частые наследственные мутации в российской популяции пациенток, при этом панель генов, состоящий из 8 «горячих точек», выбрана с учетом частоты встречаемости мутаций в РФ [9]. Из восьми определяемых мутаций семь относятся к гену *BRCA1* (с. 5266dup, с. 4035del, с. 1961del, с. 181T > G, с. 68_69del, с. 3756_3760del, с. 3700_3704del), и одна мутация к гену *BRCA2* (с. 5946del). Следует отметить, что отобранные для ПЦР-диагностики мутации характеризуются высокой частотой встречаемости в славянской популяции, тогда как у других этнических групп России они обнаруживаются крайне редко. [4]. Другими словами, с учётом

разнообразной этнической принадлежности населения, метод имеет диагностические ограничения в российской популяции.

В российской клинической практике отрицательный результат ПЦР служит показанием к проведению высокопроизводительного секвенирования (NGS) для верификации наследственного РЯ. Основным диагностическим преимуществом NGS является возможность анализа обширной панели генов, значительно увеличивающая вероятность выявления мутаций. Принцип метода заключается в одновременном секвенировании тысяч фрагментов ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), что позволяет сократить сроки выполнения исследования и проанализировать больший объем генетической информации. Кроме того, метод NGS позволяет распознать не только изученные мутации в генах *BRCA1/2*, но и определить новые редкие герминальные и соматические мутации. Его широкое распространение ограничено высокой ценой проведения расширенного тестирования, а также дефицитом квалифицированных специалистов, способных корректно оценить результаты исследования. Однако, с развитием технологий, NGS тестирование становится всё более доступным.

Диагностика BRCA-ассоциированного РЯ в странах Европы и Соединённых Штатах Америки (США) отличается от алгоритма проведения тестирования в РФ и заключается в использовании метода NGS на первом этапе, без предварительного проведения ПЦР. Данный подход к генетическому тестированию главным образом обусловлен масштабным финансированием, а также высоким процентом различных этнических групп. Последнее актуально и для нашей страны.

Помимо стандартных подходов к определению мутаций в генах *BRCA1/2*, в последние годы широко используется метод мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Данный метод позволяет определить небольшие делеции и дупликации, а также точечные мутации.

Широкое применение этого подхода является результатом ряда преимуществ над другими методами генетического исследования. Так, метод

MLPA представляет собой высокопроизводительный анализ, позволяющий обрабатывать до 96 образцов одновременно, при этом результаты исследования доступны в течение 24 часов. Что важно, MLPA позволяет изучить несколько областей генома человека в одной реакции.

В последние годы стало широко применяться тестирование опухолевой ткани на HRD (homologous recombination deficiency (дефицит гомологичных рекомбинаций)). Такой подход к молекулярно-генетическому обследованию позволяет выявить не только мутации в генах *BRCA1/2*, но и определить дефицит других гомологичных рекомбинаций, например потерю гетерозиготности. Определение статуса HRD открывает возможности для персонализации терапии, обеспечивая выбор оптимальной тактики лечения в строгом соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Однако, несмотря на все преимущества HRD тестирования, в настоящее время только несколько лабораторий в России проводят данное исследование. В связи с чем проведение молекулярно-генетического тестирования методами ПЦР и NGS не теряют своей актуальности.

В 2008 году группой медицинских экспертов была создана классификация патогенности мутаций, состоящая из 5 классов мутации [106]. Абсолютно патогенные мутации относятся к 5 классу мутаций, к 4 классу относятся мутации с 95% вероятностью патогенности. Мутации неизвестного клинического значения (VUS – variant of unknown (clinical) significance) относятся к 3 классу мутаций, и вероятность их патогенности составляет 0,05-0,949. Вероятно доброкачественные и доброкачественные мутации относятся ко 2 и 1 классам соответственно.

Существует три возможных результата генетического тестирования – нормальный результат (отсутствие мутаций в генах *BRCA1/2*), патологический вариант (наличие патогенных мутаций в генах *BRCA1/2*), а также вариант неизвестного клинического значения. Под термином VUS понимают наличие мутации, однако клиническое значение и патогенность данной мутации неизвестны. Частота встречаемости VUS среди всех мутаций в генах *BRCA1/2* составляет 10-20% и отличается в зависимости от страны и населения [115].

В афроамериканской популяции доля VUS достигает 21%, у европейского населения США 5-6% и 15% мутаций неизвестного клинического значения встречается у жителей стран Европы [33, 36]. В 17 странах мира насчитано более 6,000 уникальных мутаций VUS у более чем 13,000 семей [29]. В российской популяции по данным 2017 года мутации VUS встречаются в 2,4% случаев [5].

С развитием диагностических методов повышается количество нововыявленных мутаций в генах *BRCA1/2*, в том числе мутаций неизвестного клинического значения. Кроме того, растёт число патогенных мутаций, ранее относящихся к группе VUS. В исследовании Lopez-Urrutia et al. 2018 года проводился анализ клинической значимости патогенных мутаций в генах *BRCA1/2*. Оказалось, что в период с 1994 по 2018 год почти 50% мутаций ранее трактуемых как неясного клинического значения, были переведены в группы патогенных мутаций (Рисунок 1) [26].

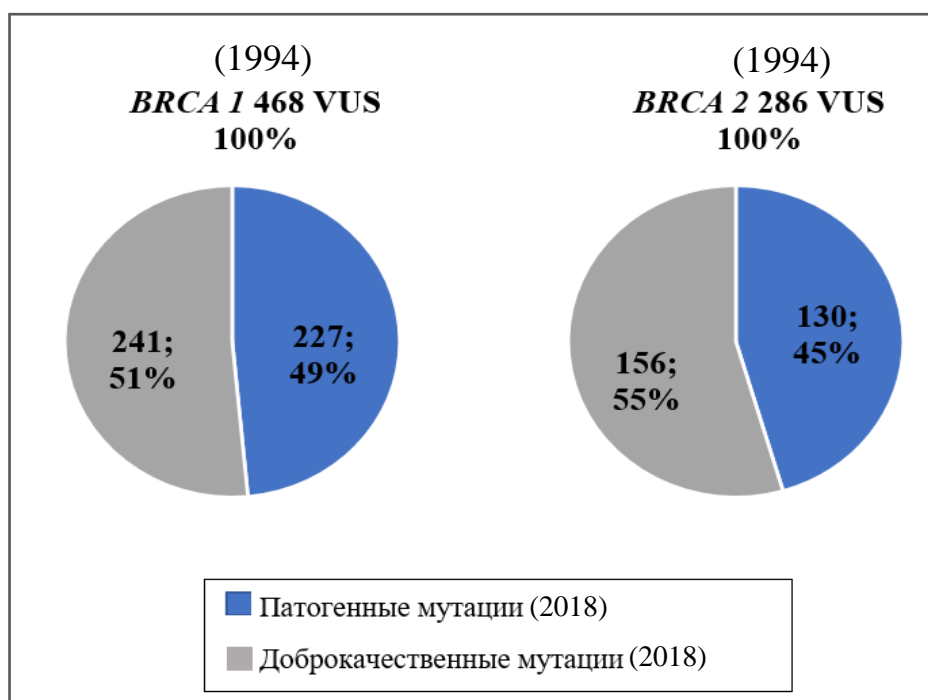


Рисунок 1 – Соотношение патогенных и непатогенных мутаций в генах *BRCA1/2* в период с 1994 по 2018 года [26]

Общепринятых стандартов лечения пациентов с выявленной мутаций в генах *BRCA1/2* неизвестного клинического значения на данный момент не установлено. Однако, большая часть клиницистов считает, что мутации VUS

должны интерпретироваться как негативный результат генетического тестирования, а риски развития онкологических заболеваний должны быть рассчитаны, учитывая семейный анамнез пациента [114].

1.3 Хирургическое и лекарственное лечение

Лечение РЯ обычно включает в себя комбинацию хирургического и химиотерапевтического методов. При распространённых стадиях заболевания при возможности на первом этапе проводится циторедуктивная операция, включающая в себя экстирпацию матки с придатками, оментэктомия, а также забрюшинную лимфаденэктомию. Альтернативным вариантом является проведение неоадьювантной химиотерапии, которая по правилам назначается при неоперабельном процессе или при низкой вероятности проведения оптимальной циторедукции. На принятие решение оказывает роль квалификация хирурга и возможности клиники. Обычно проводят 3-4 курса химиотерапии.

Проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей интервальной циторедуктивной операцией изучалась в нескольких исследованиях [78]. Оказалось, что лекарственное лечение на первом этапе увеличивало частоту оптимальных циторедуктивных операций и снижало частоту периоперационной летальности по сравнению с первичной циторедуктивной операцией у пациенток с распространёнными стадиями РЯ. Кроме того, разницы в показателях общей выживаемости (ОВ) между группами отмечено не было. Таким образом, неоадьювантная химиотерапия рекомендована пациенткам не только с IV, но и с III стадией заболевания, в случае если оптимальная циторедукция не может быть выполнена на первом этапе или если операция сопряжена с высокими рисками ввиду сопутствующей патологии.

Главной задачей хирургического лечения при распространённом раке яичников (III и IV стадии) является достижение максимальной циторедукции. Минимальный объём остаточной опухоли коррелирует с увеличением продолжительности жизни больных. Рецидив заболевания возникает у 60-70%

пациенток после проведения оптимальной циторедукции (объём остаточной опухоли <1 см) и у 80-85% после проведения субоптимальной циторедукции (объём остаточной опухоли >1 см) в комбинации с химиотерапией [86].

Стандартным режимом лекарственного лечения распространённых стадий РЯ является комбинация таксанов и препаратов платины. Обычно проводится 6 курсов лечения. Увеличение их числа не улучшают результаты лечения, но значительно увеличивают частоту и выраженность побочных эффектов [112]. По результатам многочисленных исследований применение карбоплатина не уступает по эффективности цисплатину с приемлемым уровнем токсичности [66]. Ежедневное введение препаратов, а также добавление третьего химиопрепарата в комбинацию по данным исследований (изучались топотекан, липосомальный доксорубин, гемцитабин) не имеют преимущества над трёхнедельным и двухкомпонентным режимом по значениям выживаемости без прогрессирования [66].

Показатели выживаемости без прогрессирования при распространённых стадиях заболевания после проведения первой линии химиотерапии на протяжении многих лет оставались неизменными и составляли около 16 месяцев [39]. Считается, что прогрессирование заболевания связано с пробуждением и делением ранее неактивных опухолевых клеток, приводящих к развитию его клинических проявлений или к бессимптомному росту онкомаркера СА-125. Таким образом, важным моментом в лечении РЯ является фаза поддерживающей терапии.

Тактика поддерживающей терапии основана на уничтожении резидуальных медленно делящихся опухолевых клеток или же на снижении скорости обновления клеточной популяции. Выделяют поддерживающую химиотерапию, терапию антиангиогенными препаратами, а также PARP-ингибиторами.

Поддерживающая химиотерапия цисплатином, паклитакселом, эпирубицином, а также платиносодержащими комбинациями после проведения 1-й линии химиотерапии изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях [15, 64, 73, 95]. Оказалось, что данная тактика была

неоправданной, так как кроме развития осложнений преимуществ в показателях ВВП и ОВ в данных исследованиях продемонстрировано не было.

Учитывая тот факт, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является важным драйвером ангиогенеза, и что последний, в свою очередь, играет ключевую роль в росте опухолевых клеток при РЯ, предпринимались попытки изучения применения антиангиогенных факторов в качестве поддерживающей терапии.

Антиангиогенный мультикиназный ингибитор пазопаниб изучался в качестве поддерживающей терапии у 940 пациенток при II-IV стадиях РЯ после 5 курсов стандартной химиотерапии с полным клиническим эффектом. Пациентки были рандомизированы в группы получения пазопаниба и плацебо в течение 24 месяцев. Медиана ВВП оказалась выше в группе пазопаниба (17,9 месяцев против 12,3 месяцев, отношение рисков (ОР)=0,77; 95% ДИ 0,64-0,91; $p=0,0021$), без преимущества в медиане ОВ [59].

Другим изученным антиангиогенным фактором является бевацизумаб, который представляет из себя гуманизированное моноклональное антитело, действие которого направлено на блокаду рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VGEFR). Его эффективность была продемонстрирована в двух крупных исследованиях – ICON7 и GOG0218 [14, 58] при распространённых стадиях РЯ. Больные получали Бевацизумаб в комбинации с 6 курсами химиотерапии паклитакселом и карбоплатином в первой линии и дальнейшим самостоятельным применением в качестве поддерживающей фазы, роль которой и была предметом изучения. В обоих исследованиях применение бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии увеличило ВВП по сравнению с группой наблюдения без преимущества в показателе ОВ. Однако, в поданализе исследования ICON7 было установлено, что пациентки с большим объёмом остаточной опухоли после первичной циторедуктивной операции, а также при IV стадии группы неблагоприятного прогноза имели более высокие показатели ОВ – медиана составила 28,8 месяцев в группе стандартной терапии против 36,6 месяцев в группе бевацизумаба (ОР=0,64; 95% ДИ 0,48-0,85; $p=0,002$).

Необходимо отметить, что бевацизумаб обладает достаточно высокой частотой развития осложнений, включая кровотечение, тромбоз, артериальную гипертензию, протеинурию, а также перфорацию кишки [66]. Последнее в определенной степени лимитирует его широкое применение, включая предоперационный этап лекарственной терапии. С учетом данных проведенных исследований и профиля безопасности, включение бевацизумаба в комбинацию с химиотерапией первой линии не получило широкого распространения в российской клинической практике [13].

Роль бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при первом платино-чувствительной рецидиве РЯ изучалось в рандомизированном исследовании 3 фазы GOG-0213, где 674 больных было рандомизированно в группу получения карбоплатина/паклитаксела или карбоплатина/паклитаксела/бевацизумаба в течение 6-8 курсов [20]. Бевацизумаб после завершения химиотерапии применялся до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана ОВ в группе пациентов, получивших бевацизумаб, составила 49,6 месяцев по сравнению с 37,3 месяцами в группе только химиотерапии (ОР=0,823; 95% ДИ 0,680-0,996). Исходя из вышеуказанного, добавление бевацизумаба при платино-чувствительном рецидиве является опциональным, позволяя улучшить показатели ОВ.

Также, была доказана эффективность применения бевацизумаба при платино-резистентном рецидиве РЯ в комбинации с химиотерапией (еженедельный паклитаксел, топотекан или пегилированный липосомальный иринотекан) [21]. Медиана ВВП составила 6,7 месяцев в группе бевацизумаба против 3,4 месяцев (ОР=0,42; 95% ДИ 0,32-0,53) [21].

Проведенный анализ клинических данных демонстрирует целесообразность применения бевацизумаба как при рецидивах РЯ, так и в рамках поддерживающей терапии, что подтверждает его важную роль в лечении данного заболевания.

Использование иммунотерапии показало свою высокую эффективность при разных злокачественных опухолях. Однако, в опубликованных данных

клинических исследований не установлено преимущества применения иммунотерапии при РЯ. Неудовлетворительные результаты исследований поменяли вектор изучения иммунотерапии в пользу её комбинации с PARP-ингибиторами, химиотерапевтическими агентами, антиангиогенными факторами и др. Ожидаются результаты II и III фаз клинических исследований [48].

Применение PARP-ингибиторов и бевацизумаба при BRCA-ассоциированном РЯ в качестве поддерживающей терапии будет описано в соответствующем разделе.

1.4 BRCA-ассоциированный рак яичников

В нормальной клетке ДНК постоянно подвергается повреждению со стороны множественных внешних и внутренних факторов, таких как внутриклеточный метаболизм, репликация, а также воздействие генотоксических агентов [49]. Восстановление повреждённой ДНК осуществляется за счёт репарации однонитевых, двунитевых разрывов и репарации ошибочно спаренных оснований в молекуле ДНК [72]. Наиболее важным механизмом репарации двунитевых разрывов ДНК у эукариотической клетки является репарация путём гомологичной рекомбинации (HR – homologous recombination) [72].

Гены *BRCA1* и *BRCA2*, известные как гены предрасположенности к раку молочной железы, функционируют как независимые опухолевые супрессоры. Их протективная роль реализуется через защиту от геномных мутаций и подавление пролиферативной активности клеток. Кодированные этими генами белки играют ключевую роль в репарации двунитевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации, обеспечивая восстановление поврежденной ДНК за счет стабилизации репарационных комплексов и активации клеточных контрольных точек [50].

Нарушения в работе системы репарации ДНК, вызванные мутациями в генах *BRCA1/2*, приводят к кумуляции генетических повреждений, что способствует злокачественной трансформации клеток. Тем не менее, следует

отметить, что наличие таких мутаций не является абсолютно детерминирующим фактором для развития злокачественных новообразований [50]. Помимо мутаций в генах *BRCA1/2* существует ряд генетических нарушений, вызывающие дефицит гомологичных рекомбинаций (HRD), к ним относятся мутации в генах, приводящих к дефициту таких белков как: комплекс MNR (MRE11/RAD50/NBS1), CtIP, MRE11, RAD51, ATM, H2AX, PALB2, RPA, RAD52 и белки анемии Фалкони [52].

Выделяют соматические и герминальные мутации в генах *BRCA1/2*. Соматические мутации – это изменения наследственного характера в соматической клетке, возникающие спонтанно на протяжении жизни человека. Такие мутации не передаются по наследству, а повреждения клетки связаны с мутационным воздействием. Герминальные мутации напротив присутствуют во всех клетках организма и передаются по наследству, так как возникают в следствие изменения генетического материала половых клеток родителей. Согласно данным публикаций, в общей популяции пациенток со злокачественным заболеванием яичников на долю герминальных мутаций приходится около 18%, тогда как соматические выявляются примерно в 7% случаев [54, 60].

Более детальная картина была получена в исследовании 2016 года, включившем 343 пациентки. Анализ парных образцов (кровь и опухолевая ткань) методом NGS с панелью Agilent SureSelect XT показал, что среди носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* подавляющее большинство (84,9%) составили герминальные варианты, в то время как соматические были обнаружены лишь в 15,1% случаев [98].

Мутации в генах *BRCA1/2* в общей популяции встречаются у 1 из 300-800 пациентов. При этом имеются установленные этнические особенности более высокой частоты их наследования и встречаемости. В частности у евреев ашкенази, мужчин со злокачественными заболеваниями молочных желёз, а также у больных моложе 30 лет со злокачественным заболеванием молочных желёз [31, 51].

Наличие данных мутаций ассоциировано со значительным повышением рисков развития РЯ, РМЖ, поджелудочной железы и меланомы. Согласно

масштабному исследованию с участием 8952 пациентов, кумулятивный риск к 80-летнему возрасту для носительниц мутации *BRCA1* составляет 72% для РМЖ и 44% для РЯ, тогда как для носительниц *BRCA2* эти показатели достигают 69% и 17% соответственно [101]. Сходная картина наблюдается в мета-анализе 24 исследований, где к 70 годам риск РЯ варьировал в пределах 39-63% для мутации *BRCA1* и 16,5-27% для *BRCA2* [118]. На рисунке 2 представлена сравнительная визуализация кумулятивных рисков развития РЯ по данным двух ретроспективных мета-анализов, крупного проспективного исследования и корейского исследования.

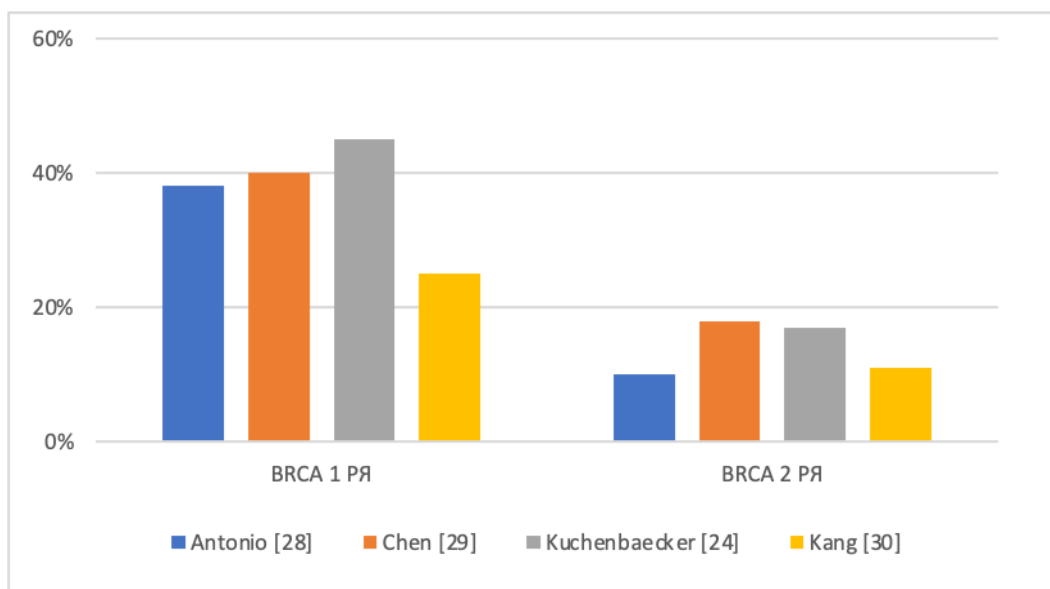


Рисунок 2 – Совокупный риск возникновения РЯ к 70 годам у носительниц мутаций *BRCA1/2* [19, 41, 62, 101]

Основная доля случаев наследственного рака яичников ассоциирована с мутациями в гене *BRCA1*. Среди них в российской популяции пациенток с онкопатологией молочной железы преобладает вариант с.5266dupC (5382insC), составляющий около 90% всех выявляемых мутаций этого гена [10]. В западных регионах России к числу распространенных также относятся делеции и замены: с.4035delA, с.181T>G и с.68_69delAG.

Крайне редко встречаются мутации в обоих генах – *BRCA1* и *BRCA2* [113]. Данные об распространённости сложных мутаций отсутствуют в доступной

литературе и представлены в виде описания отдельных клинических случаев. Стоит отметить, что риск развития злокачественных заболеваний при данной патологии считается более высоким, чем при единичной мутации.

Обобщение данных зарубежных публикаций позволяет выделить следующие характеристики BRCA-ассоциированного РЯ: диагностика преимущественно на поздних стадиях [42], гистологическое строение в виде высокозлокачественной серозной карциномы [42] с частой первичной локализацией в маточных трубах [92]. При эндометриоидном и светлоклеточном вариантах РЯ мутации *BRCA1/2* встречаются значительно реже (5-15%) [92]. Крупное исследование CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*) показало, что низкодифференцированная серозная аденокарцинома составляет свыше 70% всех случаев BRCA-ассоциированного РЯ (Таблица 3) [94]. На морфологическом уровне при наследственном РЯ выявлен более высокий уровень инфильтрации опухоли иммунными клетками, высокий митотический индекс, комедонекрозы, что определяют не только характер течения болезни, но и возможные подходы к лечению [30, 76].

Таблица 3 – Морфологическая характеристика и степень злокачественности опухолей яичников у носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [94]

Фактор		BRCA1 N (%)	BRCA2 N (%)	Всего N (%)
Морфологический тип	Серозный	534 (66)	191 (70)	725 (67)
	Муцинозный	11 (1)	4 (1)	15 (1)
	Эндометриоидный	94 (12)	33 (12)	127 (12)
	Светлоклеточный	8 (1)	8 (3)	16 (1)
	Другой	166 (20)	36 (13)	202 (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

В РФ данные по клинико-морфологической характеристике BRCA-ассоциированного РЯ представлены только для когорты пациентов с мутацией в гене *BRCA1* [8]. В диссертационной работе Иванцова А.О. описан опыт лечения 158 пациенток РЯ, из которых у 18% (29/158) была выявлена мутация в гене *BRCA1*. У пациенток с BRCA1-ассоциированным РЯ имелся ряд клинико-морфологических особенностей: более молодой возраст постановки диагноза по сравнению со спорадическими случаями (51 год против 57 лет, $p=0,005$), а также 100% выявляемость низкодифференцированной серозной аденокарциномы по результатам морфологического исследования. Кроме того, наличие мутации в гене *BRCA1* было ассоциировано со значительно более высокой частотой объективного ответа (86,2% по сравнению с 53,3%, $p=0,0013$).

По данным различных исследований BRCA-ассоциированный РЯ имеет более благоприятное течение по сравнению со спорадическими случаями заболевания, включающий преимущества в ОВ, частота объективных ответов (ЧОО) и безрецидивной выживаемости.

В ретроспективном исследовании 2013 года, из 190 пациенток различных национальностей, 90 (47,4%) имели BRCA мутацию. Была установлена значительно более длительная ОВ у носительниц мутаций по сравнению с пациентками с их отсутствием (медиана ОВ 93,6 месяцев и 66,6 месяцев соответственно; 95% ДИ 44,5-91,7, $p=0,0081$), при этом разницы в ВБП авторы не отметили [25]. Также, в австралийском исследовании 2012 года описаны более высокие показатели ВБП и ОВ при BRCA-ассоциированном РЯ [23].

Одновременно существуют исследования, в которых не было обнаружено разницы в ОВ у пациенток с наличием мутации по сравнению с контрольной группой [71, 87]. Так, в канадском исследовании 2013 года ($N=1626$) было показано преимущество в показателях ОВ через 3 года после постановки диагноза у пациенток с положительным мутационным статусом ($OR=0,68$, 95% ДИ 0,48-0,98; $p=0,03$) [71]. Однако, через 10 лет разницы в ОВ пациенток не наблюдалось ($OR=1,00$, 95% ДИ 0,83-1,22; $p=0,90$). При серозном РЯ через 12 лет от

установления диагноза остались в живых 27,4% с наличием мутаций в гене *BRCA1*; 27,7% с мутацией *BRCA2* и 27,1% пациенток с отсутствием мутаций.

У пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ по сравнению со спорадическими случаями заболевания отмечена более высокая ЧОО на проведение платиносодержащей химиотерапии в первой и последующих линиях лечения; более длительные интервалы до наступления рецидива, а также значительно более высокая эффективность применения PARP-ингибиторов [28, 40, 42, 54]. Известно, что опухоли при BRCA-ассоциированном РЯ лучше отвечают на ДНК-повреждающую химиотерапию, следовательно, платиносодержащая химиотерапия является более эффективной, что и подтверждается клинической практикой.

В качестве иллюстрации в исследовании J. Boyd et al. пациентки с наследственным РЯ имели более длительную безрецидивную выживаемость после первой линии лекарственного лечения по сравнению с группой спорадического РЯ – 14 месяцев против 7 месяцев ($p < 0,001$) [42]. В ретроспективном исследовании «случай-контроль» D. Tan et al. 2008 года, включившем 66 пациенток, частота объективного ответа также оказалась выше при BRCA-ассоциированном РЯ (95,5% v 59,1%; $p = 0,002$) [28]. Полный ответ после проведения первой линии платино-содержащей химиотерапии был зафиксирован у 81,8% против 43,2% ($p = 0,004$), ЧОО после проведения второй и третьей линий платино-содержащей химиотерапии 70,6% против 38,7% ($p = 0,035$) и 64,3% против 8,7% ($p = 0,001$) соответственно.

Согласно данным китайского ретроспективного исследования 2019 года ($N = 547$), у носительниц патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* была выявлена статистически значимо более высокая чувствительность к терапии препаратами платины в первой, второй и третьей линиях лечения по сравнению с пациентками, имеющими «дикий» тип генов ($p < 0,05$). Соответствующие данные представлены на рисунке 3 [22]. Под чувствительностью в данном исследовании предполагалась ЧОО по критериям RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей), а также, в случае невозможности оценки ЧОО, изучалось снижение уровня маркера

СА-125 минимум на 50% от исходного значения, которое сохранялось в течение 28 дней и более и было исходно минимум в два раза выше верхней границы нормы. При невозможности определения чувствительности пациентки были исключены из анализа.

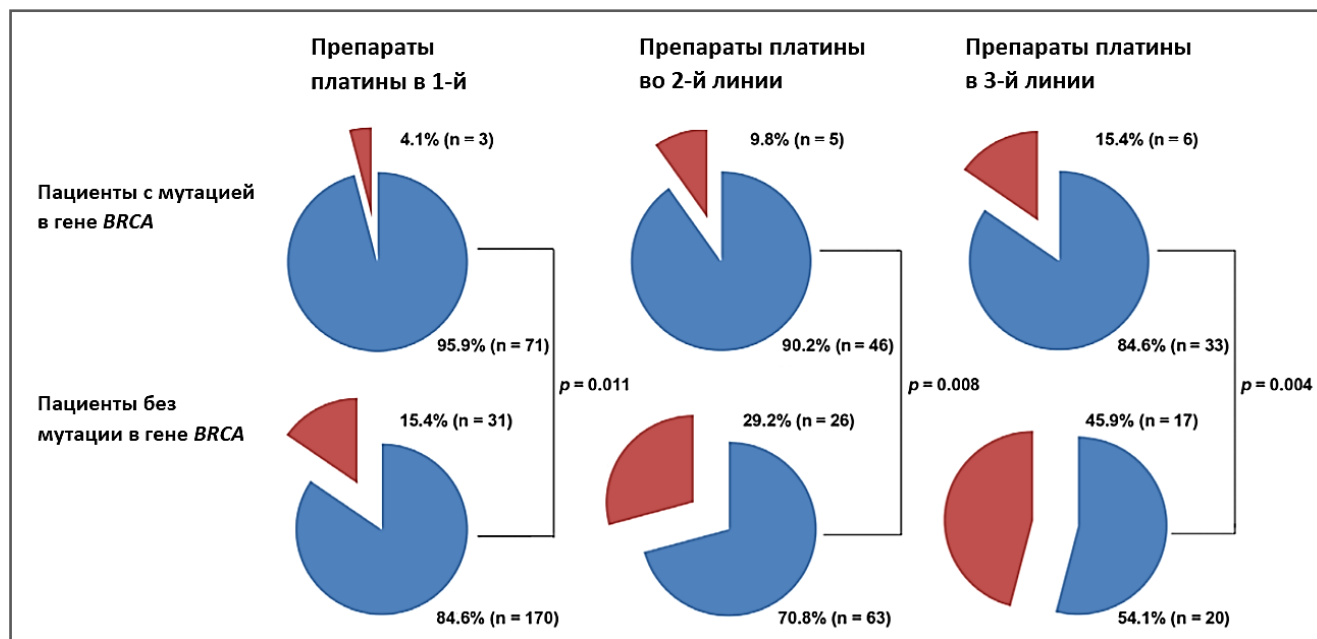


Рисунок 3 – Чувствительность к платиносодержащей химиотерапии в 1-й, 2-й и 3-й линиях лечения в зависимости от наличия или отсутствия патогенной мутации в генах *BRCA1/2* [22]

Следует отметить, что ряд исследований описывает развитие резистентности к платиновым препаратам после проведения химиотерапии у больных *BRCA*-ассоциированным РЯ [100, 104]. Авторы полагают, что резистентность связана с реверсивной мутацией гена *BRCA*, при которой восстанавливается функция белков в опухолевой клетке.

Анализ литературных источников выявляет противоречия в оценке прогноза при разных типах мутаций. Хотя некоторые работы сообщают о преимуществе в ВБП у носительниц мутации *BRCA2* перед пациентками с *BRCA1* или «диким» типом [57], это заключение, не достигшее статистической значимости в единичном исследовании, не находит подтверждения в более масштабном мета-анализе, демонстрирующем равную ОВ для обеих генетических групп [46]. Отдельно следует отметить, что мета-анализ 2014 года связывает

метилование одного из зон промотора гена *BRCA1* с ухудшением прогноза заболевания (HR = 1,59, 95% ДИ: 0,72-3,50) [110].

В ретроспективном исследовании 2018 года изучалась зависимость между локализацией мутации гена *BRCA2* и выживаемостью пациенток с HGSC. Исследование включило 78 пациенток с герминальными мутациями *BRCA2*, прошедших хирургическое стадирование и первую линию платиносодержащей терапии. Результаты продемонстрировали статистически значимое улучшение исходов у носительниц специфической мутации в домене связывания RAD51 (экзон 11) гена *BRCA2* по сравнению с «диким» типом: 5-летняя ВБП: 46% (HR = 0,30; 95% ДИ: 0,13-0,68; p = 0,004), 5-летняя ОБ: 78% (HR = 0,09; 95% ДИ: 0,02-0,38; p = 0,001). Однако, при других локализациях мутаций гена *BRCA2* разницы в ВБП и ОБ с группой контроля не наблюдалось [70].

В 2021 году был проведён схожий анализ, в котором сравнивались типы и локализации мутаций в генах *BRCA1/2* и их влияние на прогноз заболевания [32]. В исследование включена 51 пациентка с BRCA-ассоциированным РЯ, которым проведено первичное лечение (хирургическое и лекарственное). Выяснилось, что локализация и тип мутации не влияют на ВБП и ОБ. Примечательным является то, что идентичные мутации у разных носителей имели значительную разницу в показателях ВБП.

Не установлено влияние статуса *BRCA1/2* на ВБП и ОБ при оценке хирургической составляющей лечения [85].

Согласно данным ретроспективного мультицентрового исследования 2017 года, при BRCA-ассоциированном РЯ неoadьювантная химиотерапия не продемонстрировала преимуществ в показателях ВБП и ОБ по сравнению с тактикой первичной циторедуктивной операции с последующей химиотерапией. При этом в группе пациенток с «диким» типом мутаций медиана ВБП после первичного хирургического вмешательства была достоверно выше на 8 месяцев, чем после неoadьювантной химиотерапии (26 против 18 месяцев; p=0,0003) [24].

В другом ретроспективном исследовании 2021 года проведение неoadьювантной химиотерапии при BRCA-ассоциированном РЯ по сравнению с

первичной циторедуктивной операцией значительно снизило показатели ВБП (14,9 vs. 18,5 месяцев; $p=0,023$), однако на показатель ОВ данный подход не повлиял (75,1 vs. 72,8 месяцев) [47]. Причина может таиться в высокой чувствительности BRCA-ассоциированного РЯ к платино-содержащей химиотерапии, которая приводит к значительному уменьшению размеров перитонеальных метастазов. При проведении интервальной циторедукции минимальные размеры опухолевых очагов становятся незаметны для оперирующего хирурга, что в свою очередь снижает вероятность выполнения R0 резекции.

За последнее десятилетие стратегия лечения рака яичников претерпела кардинальные изменения благодаря внедрению PARP-ингибиторов, которые наряду с антиангиогенными препаратами позволили перевести распространенные стадии заболевания в разряд контролируемых хронических патологий [75]. Первым представителем этого класса, доказавшим свою эффективность, стал олапариб. Согласно данным исследования SOLO-1, олапариб был одобрен для терапии распространенных форм BRCA-ассоциированного РЯ после достижения полного или частичного ответа на первую линию платиносодержащей химиотерапии. В рамках этого исследования применение олапариба обеспечивало увеличение медианы ВБП примерно на 3 года по сравнению с плацебо [74]. Кроме того, терапия данным препаратом снижала риск прогрессирования заболевания или смерти на 70%, а показатель 5-летней ВБП в группе олапариба достиг 48% против 21% в группе плацебо. По обновленным данным 7-летняя ОВ в группе олапариба при медиане наблюдения в 88,9 месяцев не достигнута, в группе плацебо составила 75,2 месяца при медиане наблюдения 87,4 месяцев ($OR=0,55$; 95% ДИ (0,40-0,76), $p=0,0004$) [91]. Несмотря на особенность статистического дизайна исследования, при котором статистическая значимость достигалась при $p<0,0001$, показатели ОВ можно считать клинически значимыми. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности олапариба у пациенток с герминальными или соматическими мутациями *BRCA1/2*, что создает предпосылки для достижения полной излеченности при распространенных стадиях РЯ.

На основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы PRIMA/ENGOT-OV26 другой представитель класса PARP-ингибиторов нирапариб получил регистрационное одобрение в Европе и США. Препарат разрешен к применению в качестве поддерживающей терапии у пациенток с распространенными стадиями низкодифференцированного серозного РЯ, достигших полного или частичного ответа на первую линию платиносодержащей химиотерапии, причем его использование не зависит от BRCA-статуса (Таблица 4) [80]. Применение нирапариба в течение 3 лет сравнивалось с плацебо. Наибольшая эффективность была отмечена в группе HRD-положительного РЯ – ВВП составила 11 месяцев, в то время как в общей популяции ВВП не превысила 5,6 месяцев. При анализе финальных данных исследования статистически значимых различий в показателе ОВ не обнаружено – в группе HRD-положительного РЯ медиана ОВ составила 72 месяца против 70 месяцев в группе плацебо при медиане наблюдения 73,9 месяцев (ОР=0,95; 95% ДИ (0,7-1,3) [79]. Причина может быть в дизайне исследования, при котором предусматривался «кросс-овер» – проведение терапии PARP-ингибиторами в контрольной группе в последующих линиях лечения (около 50% пациенток).

Комбинация олапариба и бевацизумаба была одобрена в качестве поддерживающего лечения впервые выявленного распространённого HRD-положительного РЯ после полного или частичного ответа на проведение платиносодержащей химиотерапии на основании результатов исследования III фазы PAOLA 1 (Таблица 4) [93]. Эффективность комбинации сравнивали с монотерапией бевацизумабом. Максимальный эффект совместного применения олапариба и бевацизумаба ожидаемо был в группе BRCA-ассоциированного РЯ – при медиане наблюдения в группе олапариба и бевацизумаба 22,1 месяц и в группе бевацизумаба 16,6 месяцев медиана ВВП составила 37,2 месяца против 17,7 месяцев (ОР=0,33; 95% ДИ 0,25-0,45), а также в группе HRD-положительного РЯ без наличия мутаций в генах *BRCA1/2* – 28,1 месяцев против 16,6 (ОР=0,43; 95% ДИ 0,28-0,66). В группе HRD-отрицательного РЯ медианы ВВП составили 16,6 месяцев и 16,2 месяца соответственно (ОР=1,00; 95% ДИ 0,75-1,35).

Недостатком исследования является отсутствие группы монотерапии олапарибом, так как терапевтический вклад включения бевацизумаба к терапии олапарибом остаётся неизвестным. Остается открытым вопрос о целесообразности комбинации олапариба и бевацизумаба при наличии *BRCA* мутаций, учитывая выдающиеся результаты олапариба в монотерапии [91] и токсичности совместного их применения. Кроме того, комбинация препаратов значительно увеличивает стоимость лечения.

Таблица 4 – Ключевые клинические исследования III фазы по применению PARP-ингибиторов в первой линии и в качестве поддерживающей терапии [74, 80, 93, 116]

Исследование	BRCA статус	Исследование начинается с ХТ/ПТ	Изучаемый препарат	Контрольная группа	Общая популяция	BRCAm	HRD	HRD/BRCAwt	HRp
SOLO1 [75] N=391	BRCA+	ПТ	Олапариб	Плацебо	–	ОР, 0,30 (0,23-0,41); мВБП: не достигнута vs. 13,8	–	–	–
PRIMA [76] N=733	Все	ПТ	Нирапариб	Плацебо	ОР, 0,62 (0,50-0,76); мВБП: 13,8 vs. 8,2	ОР, 0,40 (0,27-0,62)	ОР, 0,43 (0,31-0,59); мВБП: 21,9 vs. 10,4	ОР, 0,50 (0,31-0,83)	ОР, 0,68 (0,49-0,94)
PAOLA1 [30] N=806	Все	ПТ	Олапариб + Бевацизумаб	Плацебо + Бевацизумаб	ОР, 0,59 (0,49-0,72); мВБП: 22,1 vs. 16,6	ОР, 0,33 (0,25-0,45); мВБП: 37,2 vs. 17,7	ОР, 0,33 (0,25-0,45); мВБП: 28,1 vs. 16,6	ОР, 0,43 (0,28-0,66); мВБП: 28,1 vs. 16,6	ОР, 1,00 (0,75-1,35); мВБП: 16,6 vs. 16,2
VELIA [47] N=1140	Все	ХТ	Велипариб	Плацебо	ОР, 0,68 (0,56-0,83); мВБП: 23,5 vs. 17,3	ОР, 0,44 (0,28-0,68); мВБП: 34,7 vs. 22	Не достигнута	ОР, 0,74 (0,52-1,06); мВБП: 22,9 vs. 19,8	ОР, 0,81 (0,60-1,09); мВБП: 15 vs. 11,5

Примечание: ХТ – химиотерапия; ПТ – поддерживающая терапия; BRCAm – наличие мутации; BRCAwt – отсутствие мутации; HRD – наличие дефицита гомологичных рекомбинаций; HRP – отсутствие дефицита гомологичных рекомбинаций; N – количество включённых в исследование пациентов.

По обновлённым данным при медиане наблюдения 61,7 месяцев в группе олапариба и бевацизумаба и 61,9 месяцев в группе бевацизумаба 5-летняя ОВ в группе HRD-позитивного РЯ составила 65,5% против 48,4% (OR=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85) [82].

В рандомизированном исследовании III фазы Velia/GOG 3005 изучался PARP-ингибитор велипариб в сочетании с химиотерапией и в качестве поддерживающей терапии после её завершения при распространённых стадиях серозного высокозлокачественного РЯ (Таблица 4) [116]. При этом рандомизация осуществлялась 1:1:1 в группы химиотерапии с вилепарибом с последующей поддержкой PARP-ингибитором (рукав 1), химиотерапии с вилепарибом с поддерживающим лечением плацебо (рукав 2), а также химиотерапии и плацебо с последующим получением плацебо (рукав 3, контрольная группа). Первичной конечной точкой была ВВП для рукавов 1 и 3 в общей популяции и в группе BRCA-ассоциированного РЯ. В общей популяции медиана ВВП составила 23,5 месяцев против 17,3 месяцев в группе контроля. В популяции с BRCA положительным статусом медиана ВВП составила 34,7 месяцев против 22 месяцев в группе плацебо. В данном исследовании также изучалась подгруппа пациенток с «диким» типом мутации, а также пациентки с отсутствием мутаций, но с положительным статусом HRD. В данных категориях применение велипариба также оказало статистически значимое увеличение ВВП.

Эффективность олапариба в монотерапии платино-чувствительного BRCA-ассоциированного рецидива РЯ оценена в рандомизированном исследовании III фазы SOLO 3 [84]. Олапариб 300 мг 2 раза в сутки сравнивался с безплатиновой химиотерапией (еженедельный паклитаксел, еженедельный топотекан, гемцитабин, пигилированный липосомальный доксорубин). Частота объективного ответа в группе олапариба и химиотерапии составила 72% и 51% ($p=0,002$), а ВВП 13,4 месяца и 9,2 месяца соответственно (OR=0,62; $p=0,013$). Стоит отметить, что в контрольной группе использовалась безплатиновая химиотерапия, которая не является стандартом при лечении платино-чувствительно РЯ.

В рамках исследования III фазы SOLO 2 изучалась эффективность олапариба в режиме поддерживающей терапии при рецидивирующем РЯ с мутациями *BRCA1/2* после достижения объективного ответа на платиносодержащую химиотерапию (Таблица 5) [83]. Результаты показали достоверное увеличение медианы продолжительности жизни в группе олапариба на 13 месяцев по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о существенном улучшении выживаемости при включении олапариба в схему лечения рецидивов BRCA-ассоциированного РЯ.

Таблица 5 – Ключевые клинические исследования III фазы по применению PARP-ингибиторов при платино-чувствительных рецидивах РЯ [18, 81, 83]

Исследование	SOLO-2 [94] BRCAm N=295	NOVA [74] BRCAm N=203	NOVA [74] BRCAwt N=350	ARIEL-3 [87] BRCAm N=196	ARIEL-3 [87] ОП N=564
Препарат	Олапариб	Нирапариб	Нирапариб	Рукапариб	Рукапариб
ВБП (месяцы)	19,1 vs 5,5	21,0 vs 5,5	9,3 vs 3,9	16,6 vs 5,4	10,8 vs 5,4
ОР	0,30 (95% ДИ, 0,25-0,41; p<0,0001)	0,27 (95% ДИ, 0,18-0,40)	0,53 (95% ДИ, 0,41-0,68)	0,23 (95% ДИ, 0,16-0,34; p<0,0001)	0,36 (95% ДИ, 0,30-0,45; p<0,0001)

Примечание: BRCAm – наличие мутации; BRCAwt – отсутствие мутации; ОП – общая популяция; N – количество включённых в исследование пациенток; vs – в сравнении.

Нирапариб также одобрен для применения в качестве поддерживающей терапии при платиночувствительном рецидиве HGSC у пациенток, достигших полного или частичного ответа на платиносодержащую химиотерапию [81]. Решение было принято на основании результатов рандомизированного исследования III фазы ENGOTOV16/NOVA, в котором сравнивался нирапариб с плацебо (Таблица 5) [81]. Увеличение ВБП на 15,5 месяцев было отмечено в группе BRCA-ассоциированного РЯ; на 5,4 месяца в группе без наличия мутаций, а также на 9,1 месяца в HRD-позитивной когорте пациентов по сравнению с плацебо.

На основании совокупных данных клинических исследований ARIEL2-part 1 и ARIEL3, еще один представитель класса PARP-ингибиторов – рупапариб – получил одобрение регулирующих органов Европы и США. Препарат разрешен к применению в качестве монотерапии для поддерживающего лечения пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, достигших объективного ответа на платиносодержащую химиотерапию, вне зависимости от статуса мутаций *BRCA1/2* [102,18].

В первом исследовании была изучена роль биомаркера PARP-ингибиторов – потеря гетерозиготности генома (LOH). Медиана ВВП в группе BRCA-ассоциированного РЯ составила 12,8 месяцев, в группе LOH-high – 5,7 месяцев, в группе LOH-low – 5,2 месяца [102]. В исследовании ARIEL3 преимущество над плацебо по показателю ВВП было в 5,4 месяца в общей популяции, в 11,2 месяца в популяции пациенток с BRCA мутациями и в 8,2 месяца в HRD-позитивной популяции (Таблица 5) [18].

1.5 Заключение

Таким образом, по данным мировой литературы BRCA-ассоциированный РЯ является достаточно частым заболеванием, имеющие свои клинико-морфологические особенности. Данные по распространённости разнятся, а в России представлены небольшими исследованиями, при этом крупных исследований с использованием расширенных методов диагностики нет. Также, не прослежены данные по частоте встречаемости соматических мутаций. Знание о статусе как герминальных, так и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* позволяет использовать современные терапевтические опции и увеличить продолжительность жизни больных. Кроме того, в России нет чёткого алгоритма проведения молекулярно-генетического тестирования, а последовательность и методы диагностики остаются на рассмотрение лечебной организации. Отсутствие систематизированного подхода к определению мутаций приводит к необоснованным финансовым затратам.

Вместе с тем, в России нет данных по оценке подходов к лекарственному и хирургическому лечению РЯ в реальной клинической практике на большой выборке пациентов. Понимание главных трудностей в лечении РЯ может улучшить качество оказания медицинской помощи и общие результаты лечения пациенток.

В связи с вышеизложенным нами было инициировано собственное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наблюдательное неинтервенционное исследование включено 500 больных раком яичников, получавших лечение в 29 лечебных центров в РФ. География клиник представлена на рисунке 4. Исследование состоит из нескольких частей. Первая посвящена определению частоты герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2*, их структуре и клинико-морфологическим особенностям BRCA-ассоциированного РЯ. Во второй части оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения в зависимости от статуса генов *BRCA1/2* в реальной клинической практике различных регионов РФ. В третьей части представлено обоснование и оценка эффективности разработанного экономически рационального алгоритма молекулярно-генетического тестирования пациенток с РЯ.

Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.



Рисунок 4 – Регионы проведения исследования в РФ

2.1 Дизайн исследования

С 2014 по 2018 год в исследование включили 500 пациенток старше 18 лет с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, маточных труб или брюшины. Все участницы были включены в течение 3 месяцев после постановки диагноза. К критериям не включения относились:

1. Отличный от серозного или эндометриоидного гистотип злокачественного новообразования яичников.
2. Участие в других клинических исследованиях.
3. Любое медицинское состояние, по мнению исследователя препятствующее участию в исследовании.

Для проведения анализа мутаций в генах *BRCA1/2* планировался сбор образцов крови и опухолевой ткани у 500 пациенток (100%). Однако, сбор образцов крови был проведён у 470 пациенток (94%), образцов опухолевой ткани у 412 (82,4%). Молекулярно-генетическое исследование проводилось с помощью стандартных и расширенных методов диагностики. В различных лечебных учреждениях стандартный диагностический алгоритм включал следующие методы: аллель-специфическую ПЦР, высокоразрешающий анализ кривых плавления ДНК, секвенирование по Сэнгеру и пиросеквенирование. Для расширенной диагностики применялись такие методы, как секвенирование следующего поколения (NGS), мультиплексная лигаза-зависимая амплификация зонда (MLPA), высокоразрешающее плавление ампликонов.

У каждой пациентки был собран личный и семейной анамнез, оценены клиничко-морфологические особенности заболевания (стадия, локализация опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, уровень маркера СА-125), оценены линии лекарственного лечения, выполнена оценка объема и сроков хирургического лечения. Все данные были внесены в индивидуальные регистрационные карты. Оценены непосредственные и отдалённые результаты различных методов лечения и их комбинаций.

2.2 Конечные точки исследования

2.2.1 Первичная конечная точка

В исследовании были определены следующие первичные конечные точки: для первой части – частота герминальных и соматических мутаций в российской популяции, для второй части – ВБП в зависимости от статуса генов *BRCA1/2*. Первичной конечной точкой третьей части исследования явилось определение рационального и экономически выгодного алгоритма молекулярно-генетического тестирования пациенток с впервые выявленном серозном или эндометриоидным РЯ.

2.2.2 Вторичные конечные точки

К вторичным конечным точкам исследования относились:

1. Распределение и частота встречаемости частых и редких мутаций в генах *BRCA1/2* среди российских пациенток
2. Сравнительный анализ клинико-морфологического профиля рака яичников в зависимости от мутационного статуса *BRCA1/2*.
3. Определение общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса *BRCA1/2*.

2.3 Формирование базы данных

С использованием программных продуктов Microsoft Excel и Microsoft Access были созданы базы данных, содержащие следующую информацию:

- возраст, рост, вес, индексе массы тела (ИМТ) на момент диагностики заболевания;
- функциональный статус;
- этническая принадлежность;

- семейный и личный онкологический анамнез;
- методы диагностики заболевания;
- локализация первичной опухоли;
- стадия заболевания по классификации FIGO;
- морфологическая характеристика опухоли;
- определение и значение уровня онкомаркера СА-125;
- генетический статус и методы определения мутаций в генах *BRCA1/2*;
- выполнение циторедуктивной операции, включая факт проведения операции, сроки, объёмы и результаты;
- проведение химиотерапевтического лечения, включая сроки и результаты.

Полученные данные были основаны на опросе пациенток, медицинской документации, результатов молекулярно-генетического тестирования, телефонных контактов в ходе проведения опроса.

2.4 Формирование математической модели распределения

С целью определения экономически выгодного алгоритма молекулярно-генетического тестирования *BRCA*-ассоциированного РЯ в России было проведено исследование с помощью использования математической модели, адаптированной под большие данные.

Биномиальная модель распределения – это статистическая модель, которая описывает количество успехов в фиксированном числе независимых испытаний, каждое из которых имеет два возможных исхода: успех и неуспех. Биномиальная модель распределения помогает исследователям и аналитикам извлекать полезную информацию из больших наборов данных, позволяя выявлять закономерности и делать достоверные прогнозы.

В нашей диссертационной работе биномиальная модель распределения была использована для анализа данных, связанных с диагностикой заболевания, а именно для оценки экономической эффективности различных вариантов диагностики *BRCA*-ассоциированного РЯ.

Составление математической модели включало в себя несколько этапов:

1. **Определение цели исследования:** сравнение стоимости различных сценариев выявления мутаций в генах *BRCA1/2*. На основе клинической практики диагностики было составлено четыре наиболее вероятных сценария молекулярно-генетического тестирования, включающих три метода диагностики: полимеразно-цепная реакция (ПЦР) образцов крови, секвенирование нового поколения (NGS) образцов крови и опухолевой ткани. Наглядность сценариев представлена на рисунке 5.

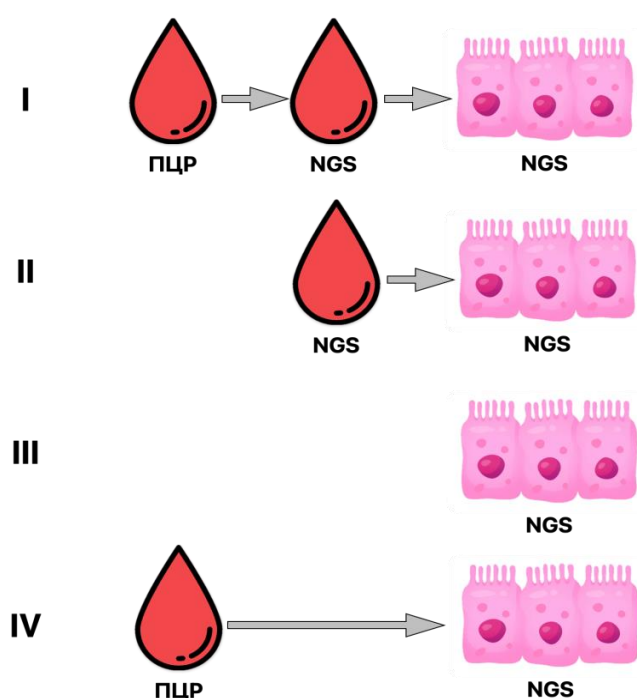


Рисунок 5 – Сценарии молекулярно-генетического тестирования РЯ

Сценариями выявления мутаций в генах *BRCA1/2* являлись:

- проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последовательным последующим тестированием образцов крови и опухолевой ткани методом NGS при отрицательных результатах на первом этапе;
- тестирования образцов крови методом NGS с последовательным последующим тестированием образцов опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе;
- тестирования образцов опухолевой ткани методом NGS всем пациенткам;

- ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим проведением NGS опухолевой ткани при отрицательном результате первого этапа.

2. **Сбор данных:** на этом этапе была получена информация о распространенности мутаций в генах *BRCA1/2*, показателях заболеваемости РЯ, а также о трех диагностических методах (ПЦР, NGS крови и NGS ткани), включая следующие аспекты:

- прогнозируемое число пациенток с наличием герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в РФ – 28,4%. Данные получены из результатов нашей диссертационной работы;
- вероятность обнаружения герминальных мутаций с помощью метода ПЦР образцов крови – 50% частых (входящих в 8 «горячих» точек) герминальных мутаций можно определить методом ПЦР крови. Данные взяты также из нашего исследования;
- вероятность обнаружения герминальных и соматических мутаций с помощью метода NGS образцов опухолевой ткани – 90%. Данные получены исходя из погрешности в 10%, которая может возникнуть в связи с низким качеством опухолевого материала, а также вероятностью ошибки метода;
- абсолютный показатель заболеваемости РЯ III и IV стадиями в России – 8296 человек. Данные взяты из ежегодного статистического анализа злокачественных новообразований за 2019 год (все стадии – 14 206 человек, из них III и IV стадии диагностированы в 58,4% случаев) [6]. Выбранный год показателя заболеваемости РЯ объясняется более корректными внесениями данных до начала пандемии COVID-19;
- установленная на 2023 год стандартизированная стоимость проведения тестирования по тарифному соглашению обязательного медицинского страхования (ОМС) в России для метода ПЦР составила 3000 рублей, для метода NGS как ткани, так и крови – 26 000 рублей.

3. **Классификация исходов:** успех определён как выявленная мутация, неуспех – мутация не выявлена.

4. **Выбор размера выборки:** в анализ включено 10 000 пациентов для каждого метода.

5. **Определение вероятности успеха:** с помощью биномиальной модели рассчитывается вероятность успешного выявления мутации для каждого метода.

6. **Построение экономических моделей:** на основе собранных данных и вероятностей составлена экономическая модель.

Таким образом, биномиальная модель распределения позволила использовать собранные данные для оценки эффективности диагностических методов, а также оптимизации затрат. Результаты представлены в соответствующей главе.

2.5 Статистический анализ

С целью оценки различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия или отсутствия мутации в генах *BRCA1/2* проведён ретроспективный анализ выживаемости пациентов, основанный на датах начала лечения, датах прогрессирования заболевания, а также датах последнего контакта с пациенткой или ее смерти. Расчет показателей ВВП выполнялся от даты начала терапии (хирургической или лекарственной) до момента документированного прогрессирования заболевания, наступления смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения. Показатель ОВ определялся как интервал от начала лечения до смерти пациента или даты последнего контакта с пациентом. Построение кривых выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера, а их сравнение между группами – с применением лог-рангового критерия.

Оценка эффективности химиотерапии осуществлялась в соответствии с критериями RECIST 1.1. Полным ответом считалась ситуация, когда после выполнения первичной оптимальной циторедуктивной операции и завершения первой линии химиотерапии не выявлялось признаков прогрессирования заболевания.

Сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса для таблиц 2×2 ; в случаях малого количества наблюдений применяли точный критерий Фишера. Для сравнения непрерывных переменных в зависимости от характера распределения данных использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при отклонении от нормального распределения). Во всех видах анализа устанавливали уровень статистической значимости $p < 0,05$ с расчетом двусторонних p-значений и 95% доверительных интервалов.

Для оценки независимого влияния различных факторов на прогноз заболевания выполняли однофакторный регрессионный анализ с построением моделей пропорциональных рисков Кокса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием следующих программных продуктов:

- Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, 2016);
- IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (IBM Corp., 2011);
- MedCalc, версия 20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Мутации в генах *BRCA1/2* при раке яичников в российской популяции пациенток

В период с 2014 г. по 2018 г. в наблюдательское неинтервенционное исследование было включено 500 пациенток из 29 лечебных центров с впервые выявленным серозным и эндометриоидным раком яичников, брюшины и фаллопиевых труб в возрасте от 18 лет. Определение мутаций в генах *BRCA1/2* было проведено 496 пациенткам (99,2%).

3.1.1 Распределение *BRCA*-ассоциированного рака яичников в российской популяции пациенток

По результатам исследования частота мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток по сравнению с мировыми данными оказалась высокой и составила 28,4% (N=141/496) (Рисунок 6).

При этом частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,6% (N=117/496), а соматических 4,8% (N=24/496). Наиболее частыми методами определения распространённых мутаций были анализ кривых плавления с высоким разрешением (HRM-анализ, High Resolution Melting), аллель-специфическая ПЦР и секвенирование по Сэнгеру. Среди методов расширенного тестирования преобладал метод секвенирования нового поколения (NGS).

Мутации в гене *BRCA1* выявлены в 78,0% (N=110/141) случаев, в гене *BRCA2* в 22,0% (N=31/141) случаев.

При анализе образцов крови и опухолевой ткани, мутации в генах *BRCA1/2* были обнаружены в 83% (N=117/141) и в 80,1% (N=113/141) соответственно, частота мутаций как в крови, так и в ткани составила 63,1% (N=89/141).

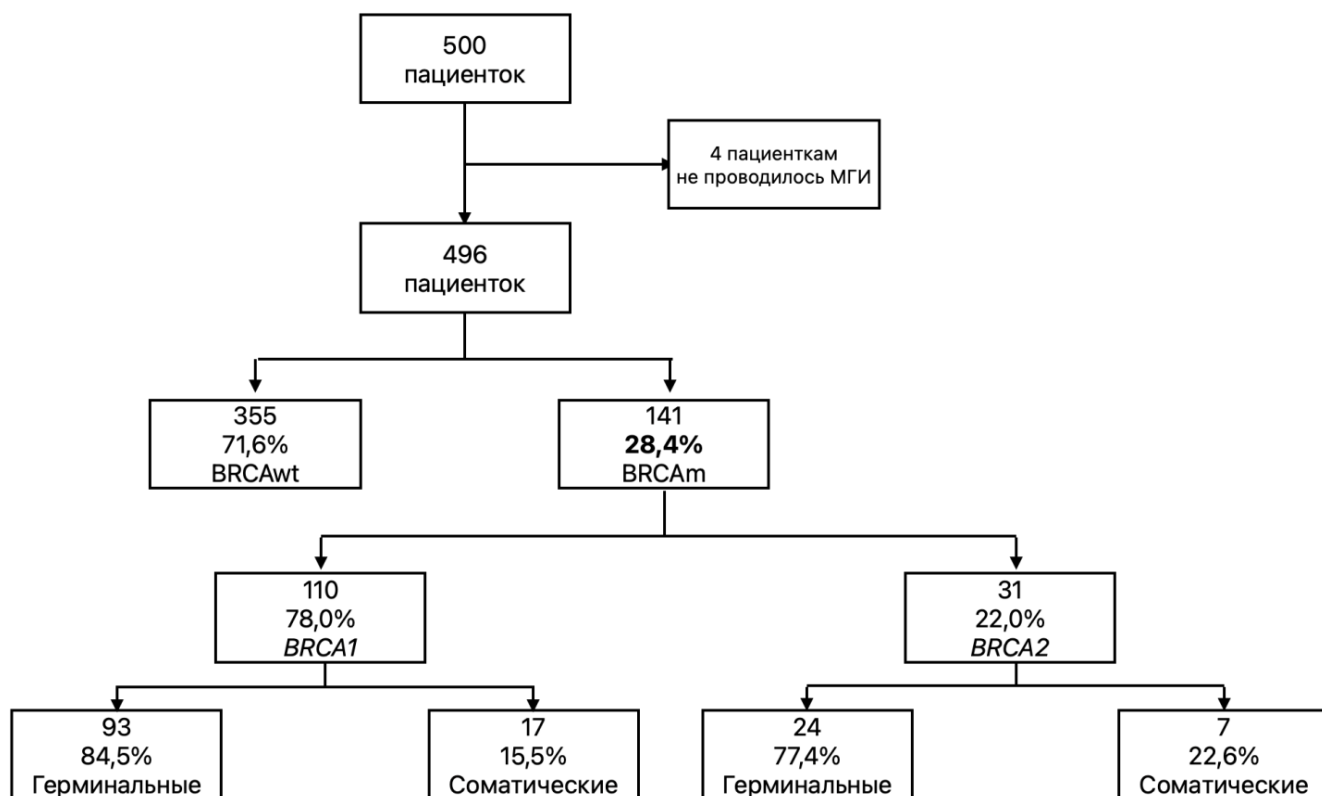


Рисунок 6 – Частота мутаций в генах *BRCA1/2* в исследованной популяции

Частота мутаций в гене *BRCA1* при тестировании крови составило 84,5% (N=93/110), при оценки опухолевой ткани 77,3% (N=85/110), при этом в 61,1% случаев (N=68/110) мутации были выявлены как в крови, так и в ткани. Из 110 (100%) выявленных мутаций в гене *BRCA1*, 17 мутаций (15,5%) оказались соматическими.

Частота мутаций в гене *BRCA2* при тестировании крови составило 48,4% (N=15/31), при оценки опухолевой ткани 90,3% (N=28/31), при этом в 67,7% случаев (N=21/31) мутации были выявлены как в крови, так и в ткани. Из 31 (100%) выявленных мутаций в гене *BRCA2*, 7 мутаций (22,6%) оказались соматическими. Таким образом, частота соматических мутаций в гене *BRCA2* была выше, что потенциально влияет на прогноз болезни. Однако, в настоящее время данное утверждение не имеет веских доказательств.

3.1.2 Спектр мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток

Наиболее частыми мутациями в гене *BRCA1* являлись *c.5266dup* (N=40/110), *c.4035del* (N=7/110), *c.1961del* (N=6/110), *c.181T>G* (N=6/110), *c.68_69del* (N=4/110), *c.3756_3760del* (N=3/110). В гене *BRCA2* самой частой мутацией оказалась *c.5286T>G* (N=4/31). Стоит отметить, что мутация *c.5946del* (ген *BRCA2*), входящая в панель 8 «горячих точек», была определена только у одной пациентки. Исходя из полученных данных, частые мутации в исследуемой популяции были определены в 50% (Рисунок 7). Полный спектр мутаций представлен в таблице 6.

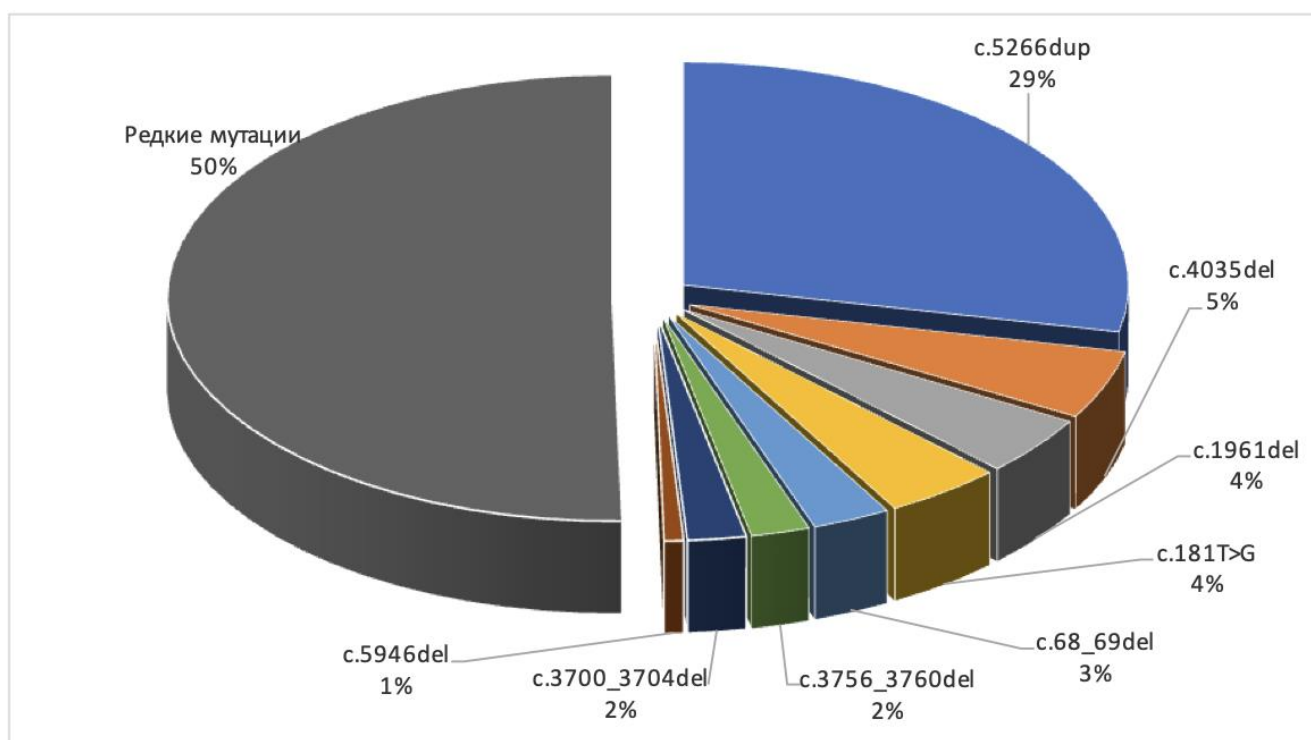


Рисунок 7 – Спектр мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции

Таблица 6 – Спектр герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции

Герминальные мутации BRCA1		Количество пациенток (N=141)	% от всех BRCAm+ пациенток	Герминальные мутации BRCA2		Количество пациенток (N=141)	% от всех BRCAm+ пациенток
Частые мутации, N=67 (47,6%)	c.5266dup	39	27,7	Частые мутации, N=1 (0,7%)	c.5946del	1	0,71
	c.4035del	6	4,3				
	c.1961del	6	4,3				
	c.181T>G	6	4,3				
	c.68_69del	4	2,8				
	c.3756_3760del	3	2,1				
c.3700_3704del	3	2,1					
Редкие мутации, N=21 (14,8%)	c.5161C>T	2	1,4	Редкие мутации, N=23 (16,3%)	c.5286T>G	4	2,8
	c.4327C>T	2	1,4		c.9253dup	1	0,71
	c.4689C>G	2	1,4		c.5238dup	1	0,71
	c.3143del	2	1,4		c.3847_3848del	1	0,71
	c.16_17del	1	0,71		c.6405_6408del	1	0,71
	c.5075-2A>G	1	0,71		c.1913del	1	0,71
	c.547+1G>A	1	0,71		c.7007G>A	1	0,71
	c.5152+1G>T	1	0,71		c.6304_6305del	1	0,71
	c.3247_3251del	1	0,71		c.1846del	1	0,71
	c.3327_3330del	1	0,71		c.5162del	1	0,71
	c.4675G>A	1	0,71		c.2899_2900del	1	0,71
	c.A5071G	1	0,71		c.2651_2654del	1	0,71
	c.C5095T:P	1	0,71		c.G8437T	1	0,71
	c.968delG	1	0,71		c.2666delA	1	0,71
	c.4650delA	1	0,71		c.8208_8209dupAG	1	0,71

	c.5000_5003dup	1	0,71		c.6339delC	1	0,71
	c.c1687T	1	0,71		T2484A	1	0,71
Делеции экзонов, N=5 (3,5%)	Делеция экзонов 1-2	1	0,71		c.T6282G	1	0,71
	Делеция экзонов 1-11	1	0,71		C5679dupT	1	0,71
	Делеция экзонов 3-13	1	0,71		c.2897_2898del	1	0,71
	Делеция экзонов 22-23	1	0,71				
	Делеция экзонов 23-24	1	0,71				
Соматические мутации BRCA1		Количество пациенток (N=141)	% от всех BRCAm+ пациенток	Соматические мутации BRCA2		Количество пациенток (N=141)	% от всех BRCAm+ пациенток
Частые мутации, N=2 (1,4%)	c.5266dup	1	0,71				
	c.4035del	1	0,71				
Редкие мутации, N=15 (10,7%)	c.3143del	2	1,4	Редкие мутации, N=7 (5%)	c.9196C>T	1	0,71
	c.4675G>A	1	0,71		c.632-1G>T	1	0,71
	c.3514G>T	1	0,71		c.3217C>T	1	0,71
	c.135-1G>A	1	0,71		IVS3- 20DELTGAATTAT	1	0,71
	c.3475del	1	0,71		c.C376T	1	0,71
	c.5503dup	1	0,71		8617-8624DEL	1	0,71
	c.5193+1G>A	1	0,71		c.2806_2809del	1	0,71
	c.1817del	1	0,71				

Продолжение таблицы 6

	c.5510G>A	1	0,71				
	c.4484+1del	1	0,71				
	c.504dup	1	0,71				
	c.3160del	1	0,71				
	c.4696del	1	0,71				
	c.311dupA	1	0,71				

3.1.3 Клинико-морфологические особенности BRCA-ассоциированного рака яичников

Медиана возраста пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* (N=141) составила 53 года (23-76), при этом в популяции пациенток без наличия мутации (N=355) данный показатель составил 55 лет (22-83). При анализе этнической принадлежности пациенток в РФ BRCA-ассоциированный РЯ наиболее часто встречался у русских (83,6%, N=118/141), украинских (4,2%, N=6/141) и татарских (3,5%, N=5/141) женщин. Частота выявления BRCA-ассоциированного РЯ в зависимости от этнической принадлежности представлена на рисунке 8.

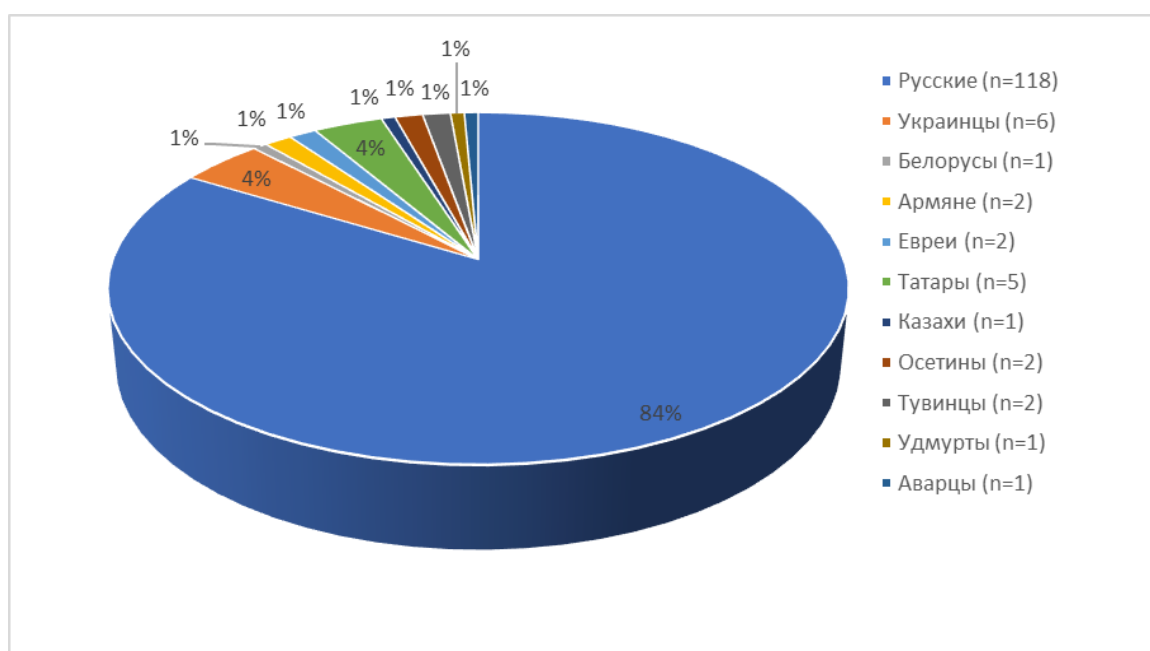


Рисунок 8 – Этнический состав BRCA-ассоциированного рака яичников в исследованной популяции

С учётом ретроспективного характера наблюдательского исследования реальной клинической практики мы не можем достоверно экстраполировать полученные данные на этнический состав того или иного региона России. Преобладание русских женщин в данном анализе может быть связана с географической локализацией лечебных центров, принявших участие в исследовании.

Больше половины случаев BRCA-ассоциированного рака яичников было выявлено на поздних стадиях: стадия III – 53,3% (N=78/141), IV – 10,6% (N=15/141). В 93,6% случаев (N=132/141) опухоль локализовалась в яичниках, в 6,4% (N=9/141) в маточных трубах. Гистологический тип опухоли был представлен серозной аденокарциномой в 94,3% (N=133/141), эндометриоидной аденокарциномой в 4,3% (N=6/141), смешанной формой в 0,7% (N=1/141), а также недеференцированным типом в 0,7% (N=1/141). Высокая степень злокачественности в опухолевой ткани была в 76,6% случаев (N=108/141). Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1/2* представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Характеристика	wtBRCA1/2 (N=355)	mBRCA1/2 (N=141)	p
Семейный анамнез:			
• отягощен	67 (18,9%)	62 (44%)	0,0001
• не отягощен	274 (77,2%)	70 (49,6%)	0,0001
• нет данных	14 (3,9%)	9 (6,4%)	0,2439
Локализация первичной опухоли:			
• яичники	344 (97%)	132 (93,6%)	0,1380
• маточная труба	11 (3%)	9 (6,4%)	
Стадия FIGO			
• I (A, B, C)	71 (20%)	12 (8,5%)	0,0020
• II (A, B, C)	56 (15,8%)	20 (14,2%)	0,7824
• III (A, B, C)	187 (52,7%)	94 (66,7%)	0,0049
• IV	41 (11,5%)	15 (10,6%)	0,8755
Гистологический тип аденокарциномы:			
• серозная	301 (84,8%)	133 (94,3%)	0,0038
• эндометриоидная	43 (12%)	6 (4,3%)	0,0082
• смешанная форма	2 (0,6%)	1 (0,7%)	0,8501
• недифференцированный тип	7 (2%)	1 (0,7%)	0,3140
• карциносаркома	1 (0,3%)	0	0,5281
• нет данных	1 (0,3%)	0	0,5281

Степень злокачественности			
• высокая	242 (68,2%)	108 (76,6%)	0,0632
• низкая	44 (12,4%)	11 (7,8%)	0,1417
• нет данных	69 (19,4%)	22 (15,6%)	0,3197

Как видно из таблицы, серозный гистологический подтип встречается статистически значимо чаще при BRCA-ассоциированном РЯ ($p=0,0038$). Кроме того, обнаружена статистически значимая связь между мутационным статусом *BRCA1/2* и стадией заболевания при первичной диагностике: в группе носительниц мутаций преобладали поздние стадии РЯ ($p=0,0049$).

Уровень маркера СА-125 был определён у 114 пациентки (80,8%) с BRCA-ассоциированным РЯ и до начала лечения был повышен в 92,1% случаев ($N=105/114$), медиана составила 467,8 Ед/мл (7-19674), что отражает реальную клиническую практику учреждений (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение уровня СА-125 в зависимости от стадии заболевания при BRCA-ассоциированном РЯ

Стадия FIGO	Пациенты (N=114)	Медиана значений, Ед/мл	Диапазон, Ед/мл
IA	2	47,9	42,2-53,6
IB	0	–	–
IC	6	32,05	7-215
IIA	3	273	124,5-303,8
IIB	6	102,35	13,6-561,9
IIC	7	62	30-5043
IIIA	5	130	59,4-521
IIIB	9	187,6	13,52-958
IIIC	63	873	75,4-19674
IV	13	1000	369-12094

Таким образом, повышение уровня онкомаркера СА-125 отмечается при всех стадиях заболевания с наибольшими значениями при распространённых стадиях. Однако, и нормальные значения маркера встречаются при стадиях IC-IIIВ, что не позволяет использовать онкомаркер СА-125 в качестве скринингового показателя.

3.1.4 Анализ отягощённого семейного анамнеза в структуре рака яичников

Отягощённый онкологический семейный анамнез при расспросе был установлен у 44% больных (N=62/141) с мутациями в генах *BRCA1/2*. В свою очередь, в популяции с диким типом мутации (n=355) данный показатель был достоверно ниже – 18,9% (N=67/355) (p=0,0001).

Рак яичников был диагностирован у родственников 12 пациенток (19,4%, N=12/62) с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*, из них в большей части (N=9/12) у родственников 1-й степени родства. Рак молочной железы (РМЖ) был в анамнезе у родственников 62,9% пациенток (N=39/62). Из них 1-я степень родства была у 21 пациентки, 2-я у 13, 3-я у 3. Стоит отметить, что РМЖ был диагностирован у 10 пациенток (26%, N=10/39) и являлся частью их личного онкологического анамнеза. У 1 больной был подтверждённый РМЖ по мужской линии (3%, N=1/39). Доля РМЖ и РЯ в структуре отягощённого семейного анамнеза у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ представлена на рисунке 9.

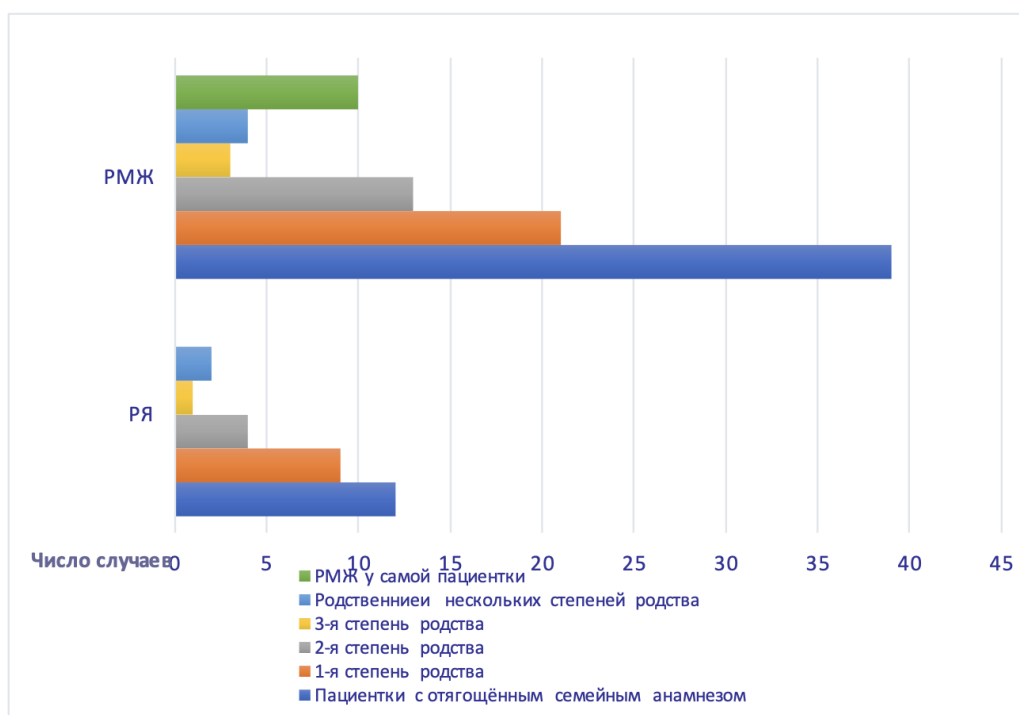


Рисунок 9 – РМЖ и РЯ в структуре отягощённого онкологического семейного анамнеза у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ

В критерий отягощённого семейного анамнеза также входили такие онкологические заболевания как рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и меланома, на долю которых выпало 2 случая (3,2%, N=2/62). Также, у 9 (14,5%, N=9/62) пациенток в роду были диагностированы более одного из BRCA-ассоциированных опухолевых заболеваний (Рисунок 10). Интересным является тот факт, что лишь у 1 пациентки с отягощённым семейным анамнезом близкий родственник имел генетически подтверждённую мутацию в гене *BRCA1/2*.

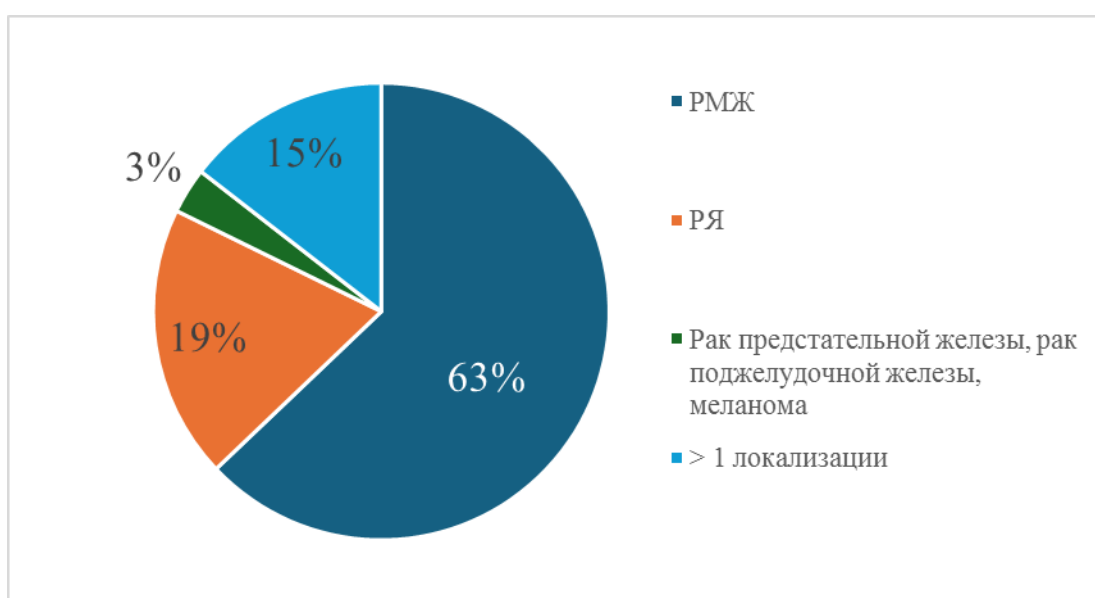


Рисунок 10 – Локализация опухолевых заболеваний в структуре отягощённого онкологического семейного анамнеза у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ

Таким образом, исходя из представленных данных на рисунках 9 и 10, можно сделать вывод, что чаще всего у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ с отягощённым семейным онкологическим анамнезом родственники болели РМЖ. При этом большая часть родственников относилась к 1-й степени родства. Такое распределение онкологических локализаций совпадает с данными мировой литературы, в которой описаны более высокие риски развития РМЖ при наличии мутаций в генах *BRCA1/2*.

3.1.5 Оценка хирургического лечения рака яичников в российской популяции пациенток

Хирургическое лечение было выполнено 78,2% пациенток (N=388/496) в общей популяции (Таблица 9) и 77,3% при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* (N=109/141).

Таблица 9 – Сравнительная оценка варианта хирургического лечения в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Показатель	Все пациентки, N (%)	wt <i>BRCA1/2</i> N (%)	m <i>BRCA1/2</i> N (%)	p
	N=496	N=355	N=141	
Хирургическое лечение				
• да	388 (78,2%)	279 (78,6%)	109 (77,3%)	0,8095
• нет	108 (21,8%)	76 (21,4%)	32 (22,7%)	
	N=388	N=279	N=109	
Циторедукция				
• первичная	361 (93%)	258 (92,5%)	103 (94,5%)	0,6574
• интервальная	27 (7%)	21 (7,5%)	6 (5,5%)	
Циторедукция				
• полная	214 (55,2%)	161 (57,7%)	53 (48,6%)	0,1130
• оптимальная	47 (12,1%)	35 (12,5%)	12 (11%)	0,7325
• неоптимальная	126 (32,5%)	82 (29,4%)	44 (40,4%)	0,0410
• неизвестно	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0	1,0000

В большинстве случаев *BRCA*-ассоциированного рака операция выполнялась на первом этапе лечения – у 94,5% была первичная циторедукция (N=103/109). Почти в половине случаев проведена полная циторедукция – 48,6% (N=53/109). В 11% случаев (N=12/109) была выполнена оптимальная циторедуктивная операция. Необходимо отметить высокий процент неоптимальных циторедуктивных операций, который составил 40,4% (N=44/109). Данные цифры представляют реалии клинической практики вышеуказанных регионов в период с 2014 по 2018 гг.

Статистически значимых различий в хирургических подходах к лечению РЯ как с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*, так и при их отсутствии обнаружено

не было. Стоит отметить, что 21,8% пациенток (N=108/496) в общей популяции не было оперировано, что во многом могло определить прогноз заболевания, так как выполнение циторедуктивной операции является ключевым этапом лечения пациенток с заболеванием яичников. Кроме того, в нашем исследовании выполнение неоптимальных циторедуктивных операций оказалось выше на 10% при BRCA-ассоциированным РЯ (40,4% против 29,4%, $p=0.0410$), что потенциально может быть связано с более агрессивным течением заболевания при наличии патогенных мутаций.

3.1.6 Оценка предоперационного лекарственного лечения и интервальной циторедукции

Предоперационная химиотерапия была проведена у 20,2% в общей популяции пациенток (N=100/496). При анализе 100 больных – III и IV стадии были у 96 пациенток, ПС – у 3 пациентов, IC – у 1 пациентки. Полный радиологический ответ был достигнут у 7% (N=7/100), частичный ответ у 61% (N=61/100), стабилизация у 29% (N=29/100), прогрессирование заболевания было у 1% (N=1/100) и у 2 пациенток эффект предоперационной химиотерапии не был оценён (2%). Исходя из представленной клиниками информации, мы не можем судить о соблюдении сроков и дозовой интенсивности проведённой химиотерапии.

Интервальная циторедуктивная операция выполнена 27% (N=27/100), из них полная циторедукция выполнена в 51,8% случаев (N=14/27), оптимальная в 22,2% случаев (N=6/27) и неоптимальная у 26% больных (N=7/27). Подробные данные представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика предоперационной химиотерапии и хирургического лечения в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Показатель	Все пациентки, N (%)	wtBRCA1/2 N (%)	mBRCA1/2 N (%)	p
	N=496	N=355	N=141	
Предоперационная химиотерапия	100 (20,2%)	67 (18,9%)	33 (23,4%)	0,2134

Продолжение таблицы 10

	N=100	N=67	N=33	
Эффект				
• полный	7 (7%)	4 (6%)	3 (9%)	0,6814
• частичный	61 (61%)	37 (55,2%)	24 (72,7%)	0,1269
• стабилизация	29 (29%)	23 (34,3%)	6 (18,3%)	0,1069
• прогрессирование	1 (1%)	1 (1,5%)	0	1,0000
• не оценен	2 (2%)	2 (3%)	0	1,0000
Интервальная циторедукция				
• да	27 (27%)	21 (31,3%)	6 (18,2%)	0,2314
• нет	73 (73%)	46 (68,7%)	27 (81,8%)	

В популяции BRCA-ассоциированного РЯ предоперационная химиотерапия была проведена в 23,4% случаев (N=33/141). Полный ответ был отмечен у 9% (N=3/33), частичный у 72,7% (N=24/33), стабилизация у 18,3% (N=6/33). Хирургическое лечение проведено в 18,2% (N=6/33), в 81,8% (N=27/33) оперативное лечение не проводилось. Полная циторедуктивная операция выполнена в 50% случаев (N=3/6), оптимальная циторедуктивная операция в 33,3% случаев (N=2/6) и неоптимальная циторедуктивная операция в 16,7% случаев (N=1/6). Объем хирургического лечения в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии представлен в таблице 11.

Обращает на себя внимание высокий процент невыполненных интервальных циторедуктивных операции (73% в общей популяции) при высокой ЧОО (полный и частичный ответ) (68% в общей популяции). То есть большей части больных не выполнено хирургическое лечение несмотря на выраженный противоопухолевый ответ на фоне проведения лекарственного лечения. При этом различий в зависимости от мутационного статуса обнаружено не было.

Как видно из таблицы 11, выраженность ответа на предоперационную химиотерапию никак не влияла на количество выполненных интервальных циторедуктивных операций. Причина столь низкого процента хирургического вмешательства может быть объяснена несоблюдением клинических

рекомендаций по лечению распространённых стадий РЯ и, возможно, недостатком опыта практикующих хирургов в различных регионах РФ.

Таблица 11 – Объём интервальных циторедуктивных операций в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии и статуса мутаций в генах *BRCA1/2*

Циторедукция	Все пациентки, N (%)	wtBRCA1/2 N (%)	mBRCA1/2 N (%)	p
	Полный радиологический ответ			
	N=7	N=4	N=3	
• полная	1 (14,3%)	0	1 (33,3%)	1,0000
• оптимальная	1 (14,3%)	1 (25%)	0	1,0000
• операция не проводилась	5 (71,4%)	3 (75%)	2 (66,6%)	1,0000
	Частичный радиологический ответ			
	N=61	N=37	N=24	
• полная	6 (9,8%)	5 (13,5%)	1 (4,2%)	0,3885
• оптимальная	5 (8,2%)	3 (8,1%)	2 (8,3%)	1,0000
• неоптимальная	2 (3,3%)	1 (2,7%)	1 (4,2%)	1,0000
• операция не проводилась	48 (78,7%)	28 (75,7%)	20 (83,3%)	0,5390
	Стабилизация			
	N=29	N=23	N=6	
• полная	5 (17,2%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	1,0000
• неоптимальная	4 (13,8%)	4 (17,4%)	0	0,5526
• операция не проводилась	20 (69%)	15 (65,2%)	5 (83,3%)	0,6328
	Прогрессирование			
	N=1	N=1	N=0	
• полная	1 (100%)	1 (100%)	0	1,0000
	Ответ не оценен			
	N=2	N=2	N=0	
• полная	1 (50%)	1 (50%)	0	1,0000
• неоптимальная	1 (50%)	1 (50%)	0	

3.1.7 Оценка лекарственного лечения 1-й линии

Химиотерапию 1-й линии и адъювантную химиотерапию получили 96,4% пациенток в общей популяции (N=478/496). Комбинированную (многокомпонентную) химиотерапию получили 93% пациенток (N=445/478), монокимиотерапию – 7% (N=33/478). Платиносодержащая химиотерапия была проведена в 98,7% (N=472/478), бесплатиновые режимы в 1,3% случаев (N=6/478). Стандартная комбинация 1-й линии химиотерапии производными платины и таксанами была у 68,2% пациенток (N=326/478). В 1-й линии в исследуемой популяции применялись и комбинации производной платины или таксанов с антрациклинами, циклофосфамидом, этопозидом. В ряде случаев использовалась монокимиотерапия производными платины, таксанами, топотеканом (Таблица 12).

При анализе BRCA-ассоциированного РЯ лекарственное лечение получили 98,6% пациенток (N=139/141), многокомпонентную химиотерапию – 96,4% (N=134/139). Режимы с включением платиносодержащих агентов проведены в 99,3% случаев (N=138/139), бесплатиновая химиотерапия – в 0,7% (N=1/139). Сравнительная характеристика в зависимости от мутационного статуса представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Режимы химиотерапии 1-й линии и адъювантной химиотерапии в зависимости от мутационного статуса

Химиотерапия 1-й линии/адъювантная химиотерапия	Все пациентки, N (%)	wtBRCA1/2 N (%)	mBRCA1/2 N (%)	p
	N=496	N=355	N=141	
• да	479 (96,6%)	340 (95,8%)	139 (98,6%)	0,1714
• нет	17 (3,4%)	15 (4,2%)	2 (1,4%)	
	N=479	N=340	N=139	
• многокомпонентная	446 (93,1%)	312 (91,8%)	134 (96,4%)	0,0754
• монокимиотерапия	33 (6,9%)	28 (8,2%)	5 (3,6%)	
• платиносодержащая химиотерапия	473 (98,7%)	335 (98,5%)	138 (99,3%)	0,6773

Продолжение таблицы 12

• бесплатиновая химиотерапия	6 (1,3%)	5 (1,5%)	1 (0,7%)	
• платина + таксаны	326 (68,1%)	223 (65,6%)	103 (74,1%)	0,0839
• платина + таксаны + бевацизумаб	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000
• платина + антрациклины	64 (13,4%)	48 (14,1%)	16 (11,5%)	0,5541
• платина + циклофосфамид/CAP ¹	51 (10,6%)	38 (11,2%)	3 (9,4%)	0,6268
• платина + этопозид	1 (0,2%)	0	1 (0,7%)	0,2902
• платина	30 (6,3%)	25 (7,3%)	5 (3,6%)	0,1480
• таксаны + антрациклины	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000
• таксаны	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0	1,0000
• таксаны	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,7%)	0,4966
• антрациклины + циклофосфамид	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000
• топотекан	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	1,0000

Примечание: CAP – циклофосфамид + антрациклины + платина.

Представленные данные отражали бытовавшую реальную клиническую практику регионов РФ. Большинству пациенток проведено лекарственное лечение, при этом режимы химиотерапии чаще всего включали производные платины. Однако, стоит отметить, что стандартный режим с использованием таксанов и производных платины применялся в 68,3% случаях. Также, обращает на себя внимание разнообразие химиотерапевтических агентов и популярность использования комбинированных режимов с включением антрациклинов или циклофосфамида.

Оценка эффекта химиотерапии 1-й линии химиотерапии проведена на четырёх режимах: производные платины + таксаны (N=315), производные платины + антрациклины (N=62), производные платины + циклофосфамид/CAP (N=43) и производные платины в монотерапии (N=21), данные которых представлены на рисунке 11.

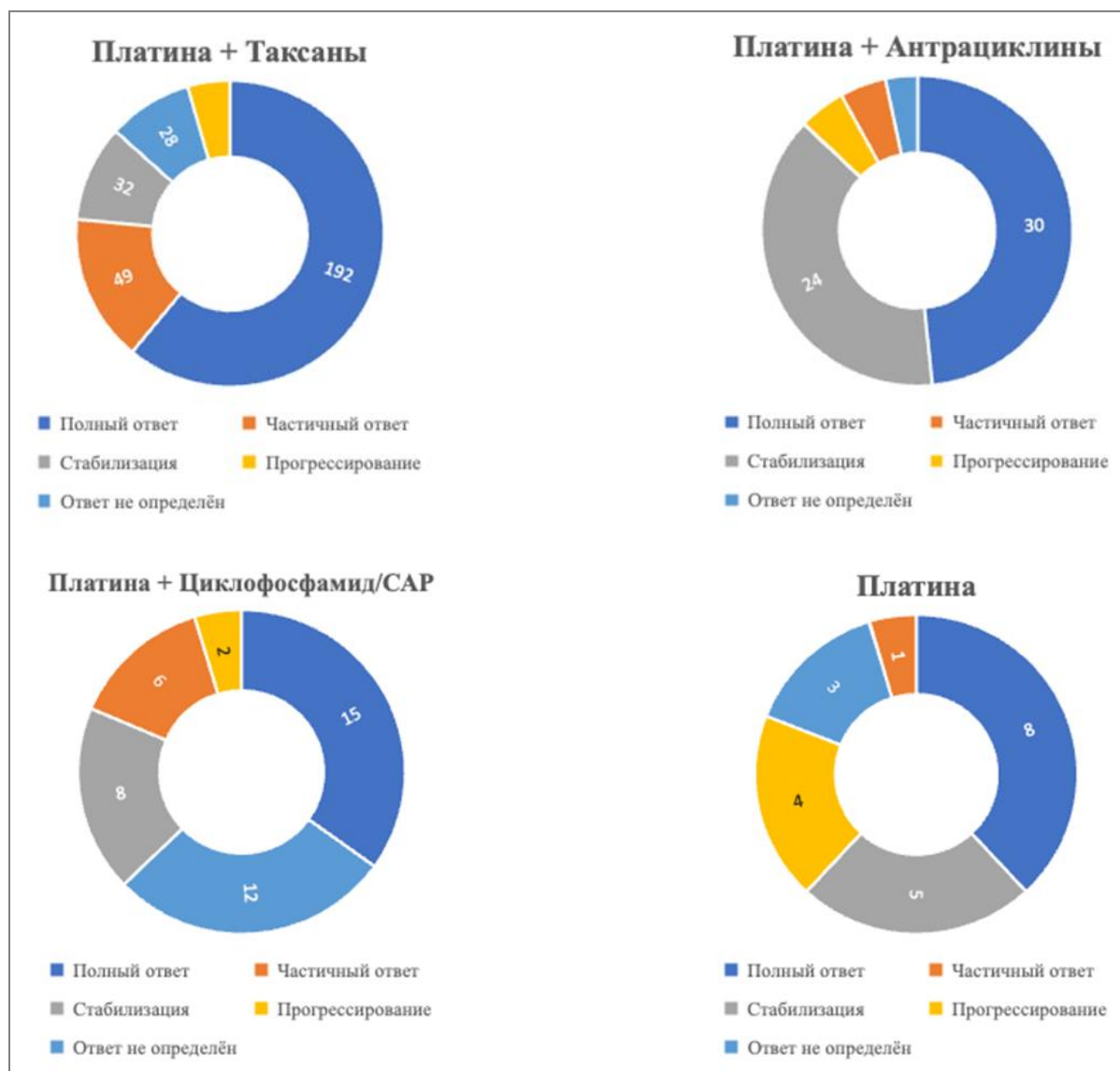


Рисунок 11 – Эффективность режимов химиотерапии 1-й линии в общей популяции (N=447)

При оценке эффекта учитывались как пациентки, получившие хирургическое лечение, так и те, у которых циторедуктивная операция не выполнялась. Полным ответом после полной циторедуктивной операции считалось отсутствие признаков прогрессирования заболевания после проведения запланированного объёма лекарственного лечения. По этой причине мы не можем полноценно оценить эффективность химиотерапии 1-й линии. Результаты ВБП и ОВ в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии представлены в разделе 3.2.

В нашей популяции адъювантная химиотерапия была проведена 31 из 32 пациенток со стадиями опухолевого процесса IA и IB, при этом 8 пациенткам

(26%) проведена адъювантная химиотерапия при высокодифференцированном РЯ. Режимы адъювантной химиотерапии представлены на рисунке 12.

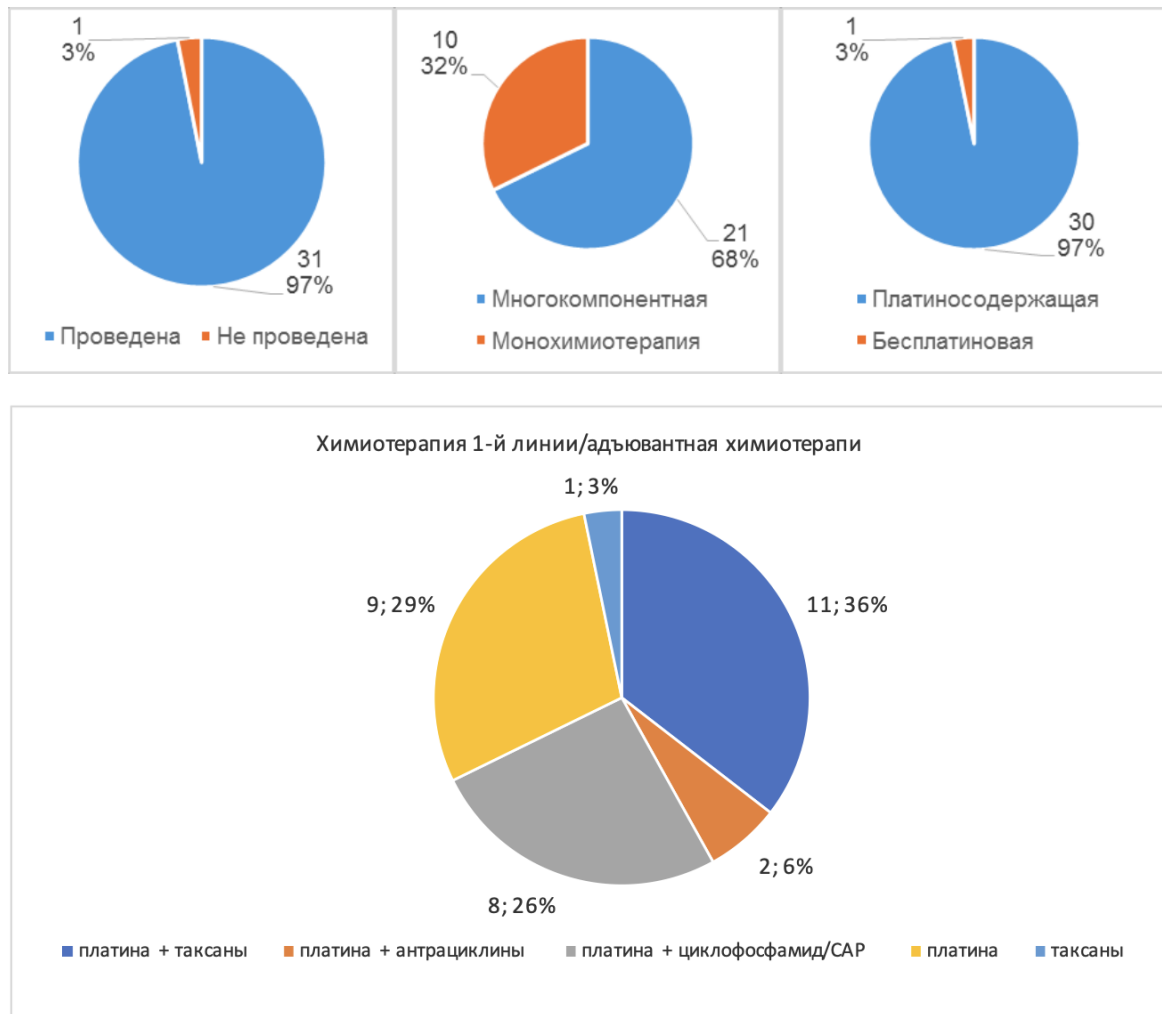


Рисунок 12 – Режимы адъювантной химиотерапии при стадиях IA, IB

Стоит отметить, что стандартный режим адъювантной химиотерапии (таксаны с производными платинами) применялся только в 36% случаях, во всех остальных случаях использовались другие комбинированные режимы или монокимиотерапия, что не является стандартом и не входит в клинические рекомендации.

3.1.8 Оценка поддерживающего лечения рака яичников

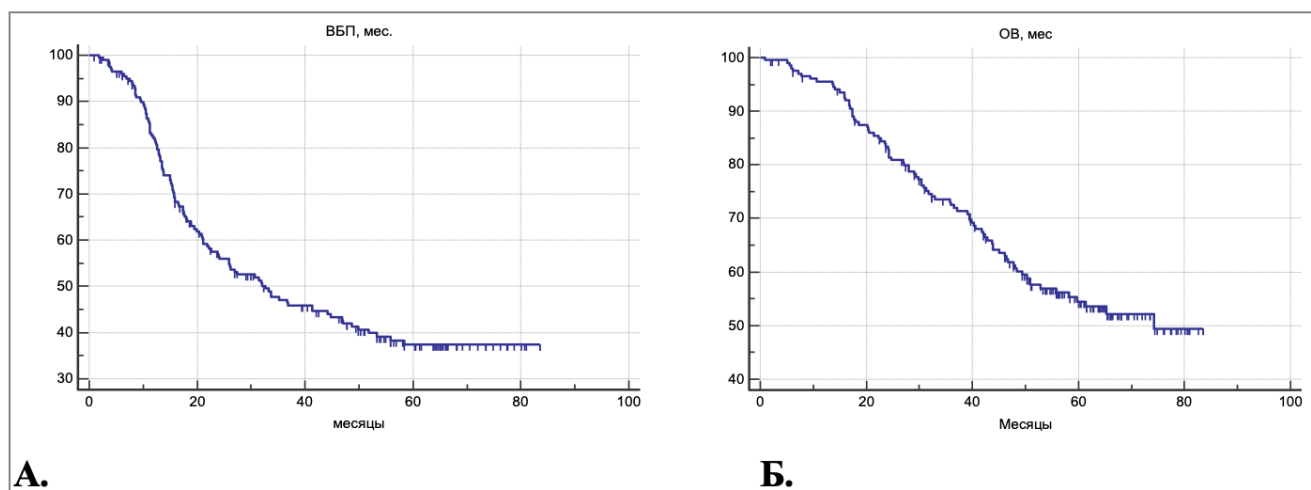
Поддерживающая терапия после завершения 1-й линии химиотерапии была проведена только у 7,2% пациенток (N=36/496). Применяли такие препараты как:

олапариб, летрозол, паклитаксел. Терапия олапарибом была проведена 20 больным, из которых у 2 не было мутаций в генах *BRCA1/2*. Летрозол получали 15 пациенток, при этом у 11 из них (73%) гистологический тип опухоли соответствовал низкодифференцированной и умереннодифференцированной серозной аденокарциноме и лишь 3 пациентки подходили под критерии поддерживающей гормонотерапии (2 пациентки с высокодифференцированной серозной аденокарциномой и 1 пациентка с умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой).

3.2. Отдаленные результаты лечения больных раком яичников в зависимости от статуса генов *BRCA1/2*

Исходя из доступности информации, результаты выживаемости пациенток были оценены у 41% (N=205/496) из 5 лечебных центров.

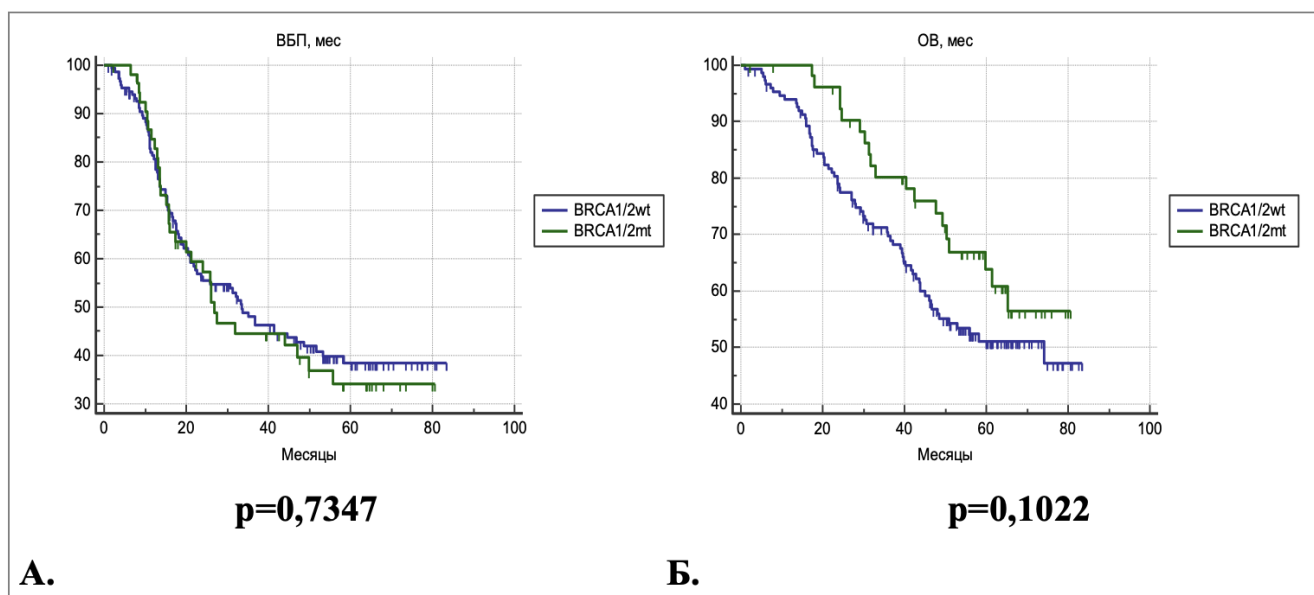
Медиана ВБП в общей популяции составила 32,5 месяца, медиана ОВ составила 74,2 месяца пре наблюдения 42 месяца (Рисунок 13).



А – ВБП в общей популяции; Б – ОВ в общей популяции.

Рисунок 13 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток с раком яичников в общей популяции

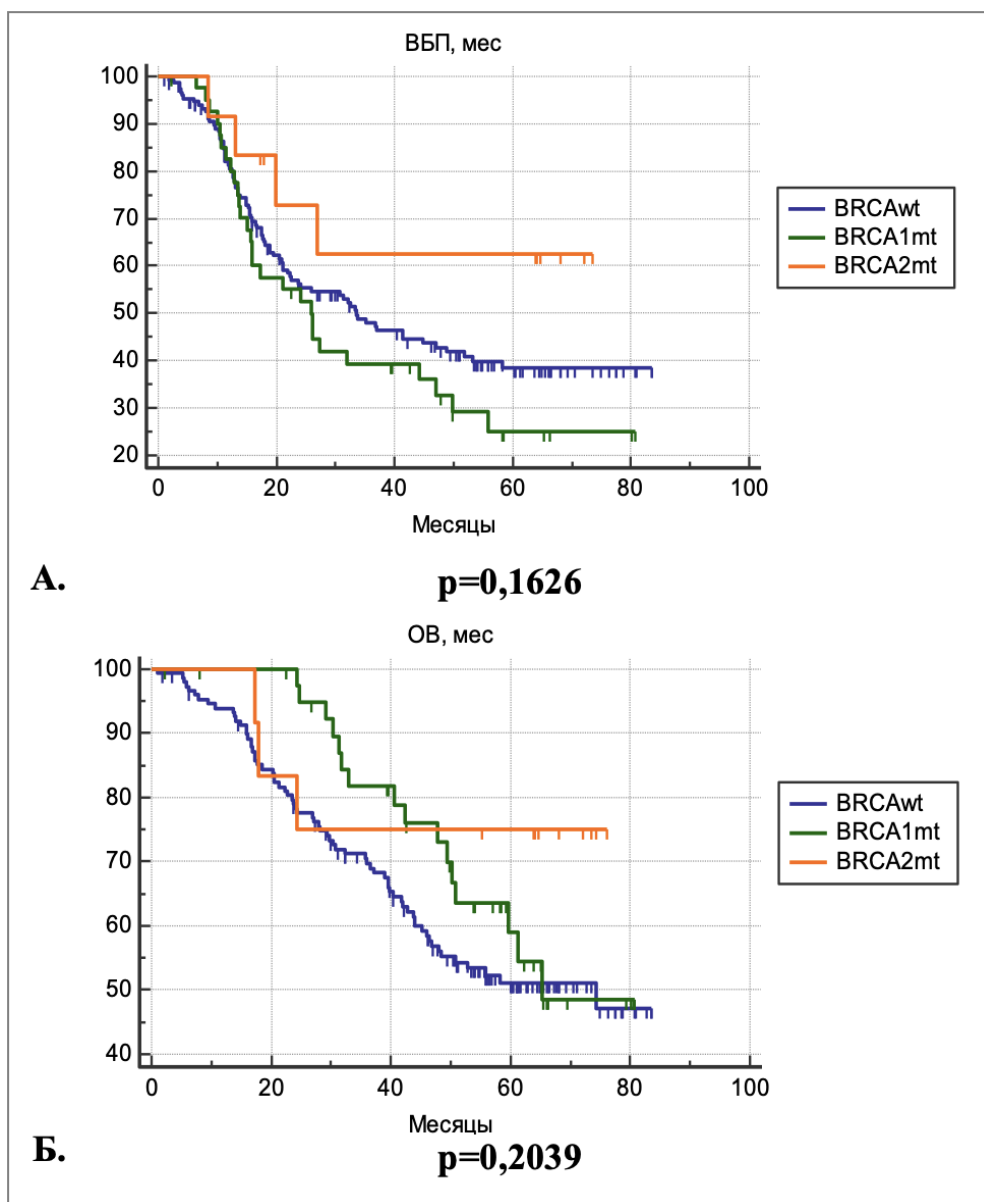
Разницы в выживаемости без прогрессирования в зависимости от статуса *BRCA1/2* нами не установлено (Рисунок 14). Медина ВБП составила 33,6 месяцев в группе *BRCA1/2wt* против 26,9 месяцев в группе *BRCAmt* ($p=0,7347$, ОР 0,93 (0,62-1,4), 95% ДИ), медиана ОБ выживаемости в группе *BRCA1/2wt* составила 74,2 месяца, в группе *BRCAmt* медиана ОБ не была достигнута, однако разница оказалась не достоверной ($p=0,1002$, ОР 1,5 (0,92-2,5), 95% ДИ).



А – ВБП в зависимости от мутационного статуса;
 Б – ОБ в зависимости от мутационного статуса.

Рисунок 14 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в зависимости от мутационного статуса

При анализе мутационного статуса (*BRCAwt*, *BRCA1mut*, *BRCA2mut*) статистически значимых различий как в показателях ВБП ($p=0,1626$), так и в ОБ ($p=0,2039$) отмечено не было (Рисунок 15). Для подгруппы *BRCA1mut* медиана ВБП составила 25,8 месяцев, для *BRCA2mut* не была достигнута. Медианы ОБ составили 65,2 месяца для пациенток с мутациями в гене *BRCA1* и не была достигнута для *BRCA2mut* подгруппы.

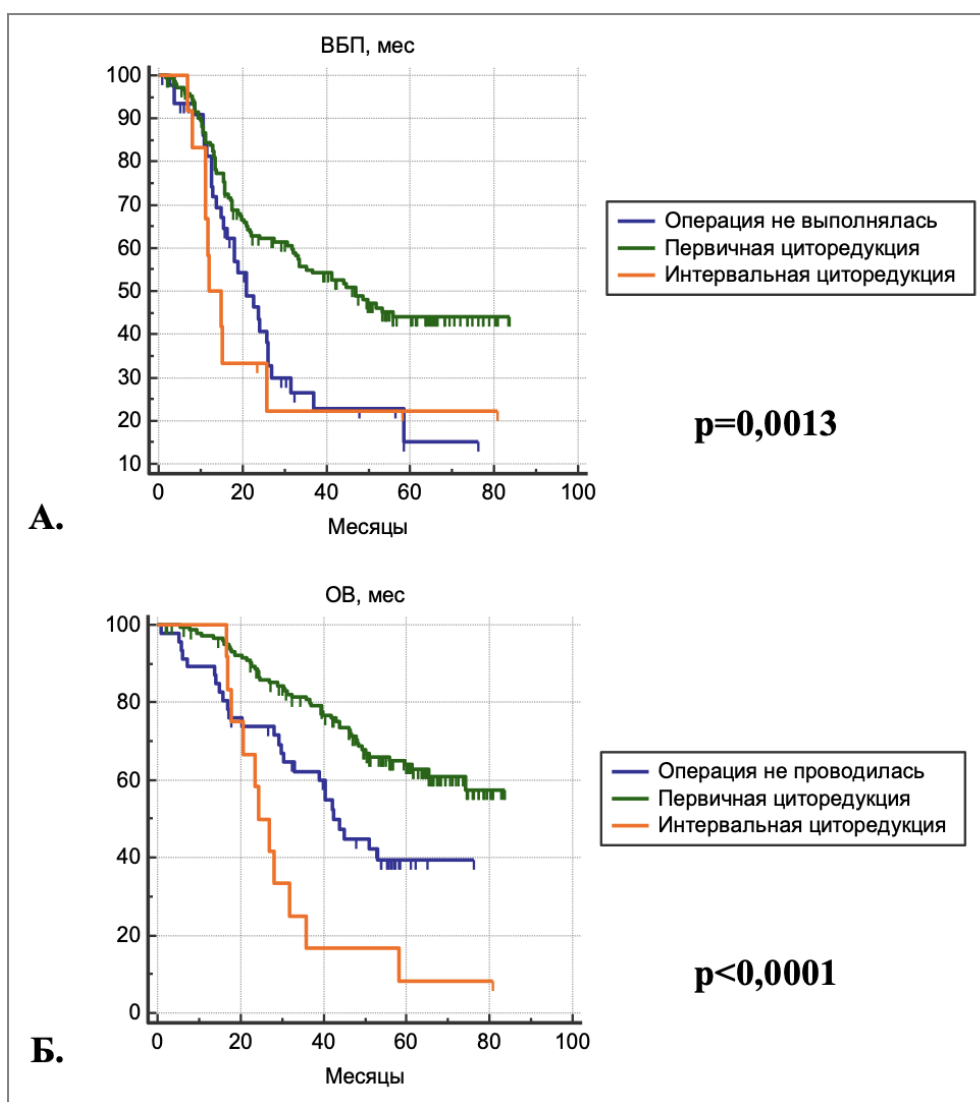


А – ВБП в зависимости от варианта мутации *BRCA*;

Б – ОБ в зависимости от варианта мутации *BRCA*.

Рисунок 15 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в зависимости от варианта мутации *BRCA*

Вариант инициирующего лечения РЯ определяют прогноз выживаемости. В нашем исследовании срок проведения хирургического лечения статистически значимо влиял на показатели ВБП и ОБ. При выполнении первичной циторедуктивной операции медиана ВБП в общей популяции составила 46,9 месяцев ($p=0,0013$), а медиана ОБ не достигнута при медиане наблюдения 42 месяца ($p<0,0001$) (Рисунок 16).



А – ВБП в зависимости от этапа выполнения циторедукции;

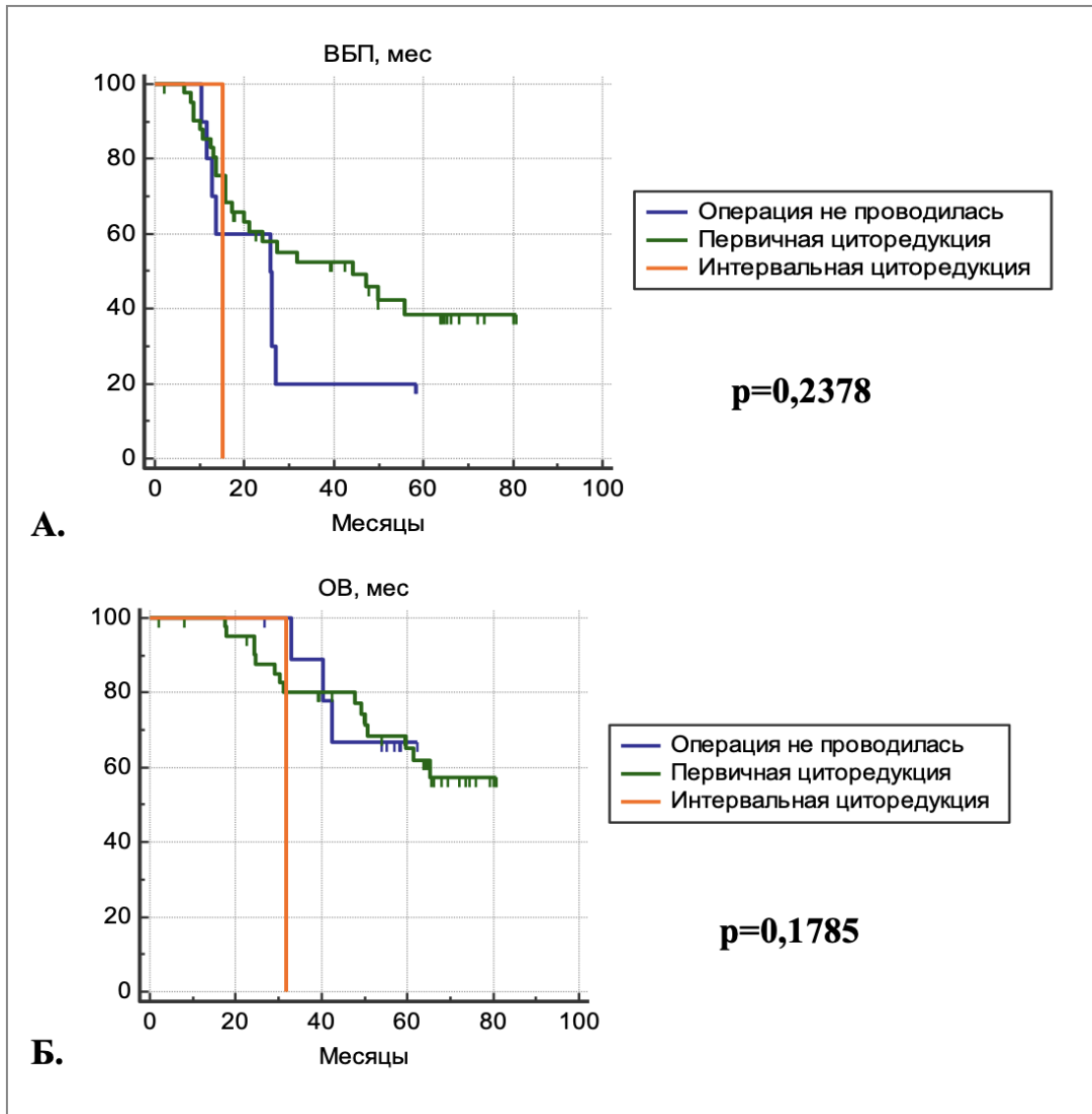
Б – ОВ в зависимости от этапа выполнения циторедукции.

Рисунок 16 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток РЯ в зависимости от этапа выполнения циторедукции

В свою очередь, проведение интервальной циторедуктивной операции было ассоциировано с худшим прогнозом по сравнению с отсутствием хирургического лечения – медианы ВБП составили 12,1 и 21 месяц соответственно, а медианы ОВ 24,3 и 42,4 месяцев. В нашей популяции выполнение интервальной циторедукции приводило к снижению медианы ВБП на 8,9 месяцев, что также нашло своё отражение в снижении ОВ, где дельта составила 18,1 месяцев. Учитывая полученные данные, возникают сомнения в целесообразности выполнения интервальных циторедуктивных операций. Увеличение количества первичных

циторедуктивных операций может значительно улучшить результаты лечения пациенток в РФ.

Схожие результаты получены при анализе подгруппы пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, при которых преимущество имели пациентки с выполненной первичной циторедуктивной операцией (Рисунок 17), однако различия были статистически не значимыми.



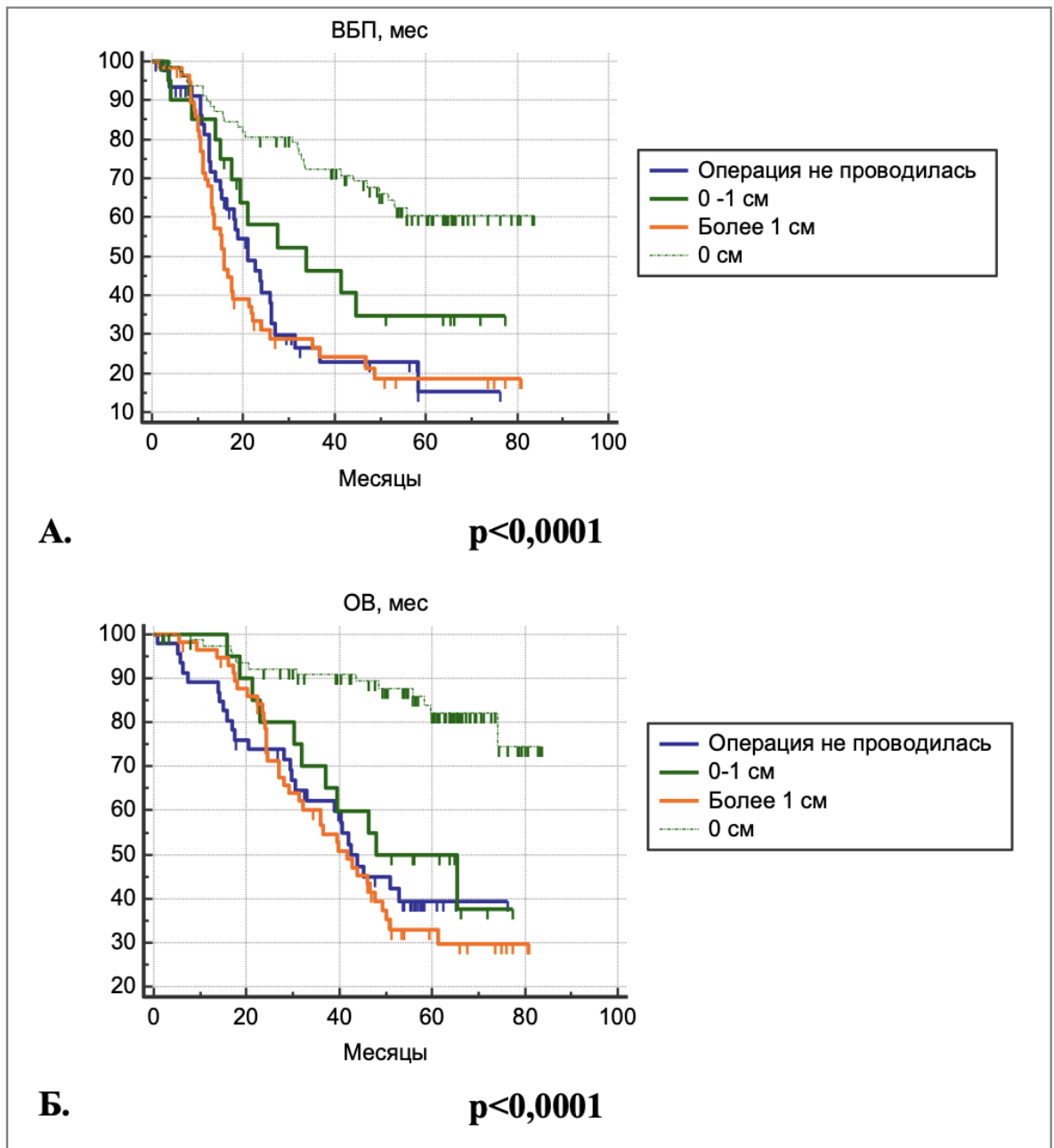
А – ВБП в зависимости от этапа выполнения циторедукции;

Б – ОБ в зависимости от этапа выполнения циторедукции.

Рисунок 17 – Сравнительный анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ в зависимости от этапа выполнения циторедуктивной операции

Медиана ВБП при отсутствии хирургического лечения составила 25,8 месяцев, при первичной циторедукции 44,1 месяц, при интервальной циторедукции 15,1 месяц ($p=0,2378$). Медиана ОВ достигнута только при проведении интервальной циторедукции – 31,7 месяцев ($p=0,1785$).

Важность выполнения максимальной циторедукции была также продемонстрирована в нашем исследовании в рамках реальной клинической практики. Так, наилучшие показатели как в общей популяции больных (Рисунок 18), так и в группе BRCA-ассоциированного РЯ (Рисунок 19) наблюдались при выполнении полной циторедуктивной операции. Медианы ВБП и ОВ не достигнуты при медиане наблюдения 42 месяца ($p<0,0001$ в общей популяции для ВБП и ОВ, $p=0,0035$ для ВБП BRCAmut и $p=0,0001$ для ОВ BRCAmut). Анализ показал, что медианы ВБП и ОВ при оптимальной циторедукции составили 33,6 и 48 месяцев в общей популяции, а в подгруппе BRCA-ассоциированного РЯ эти показатели составили 27,4 и 65,2 месяца. В отсутствие хирургического лечения медианы ВБП в общей группе и среди пациенток с мутациями составили 21 месяц и 25,8 месяца соответственно. Медиана ОВ для первой группы составила 42,4 месяцев, тогда как в группе BRCA-ассоциированного РЯ этот показатель не был достигнут. Выполнение неоптимальной циторедуктивной операцией было ассоциировано с наихудшими результатами как в общей популяции (медиана ВБП 15,7 месяцев, ОВ 41,7 месяцев), так и в популяции BRCA-ассоциированного РЯ (медиана ВБП 15,7 месяцев, ОВ 50,2 месяцев).

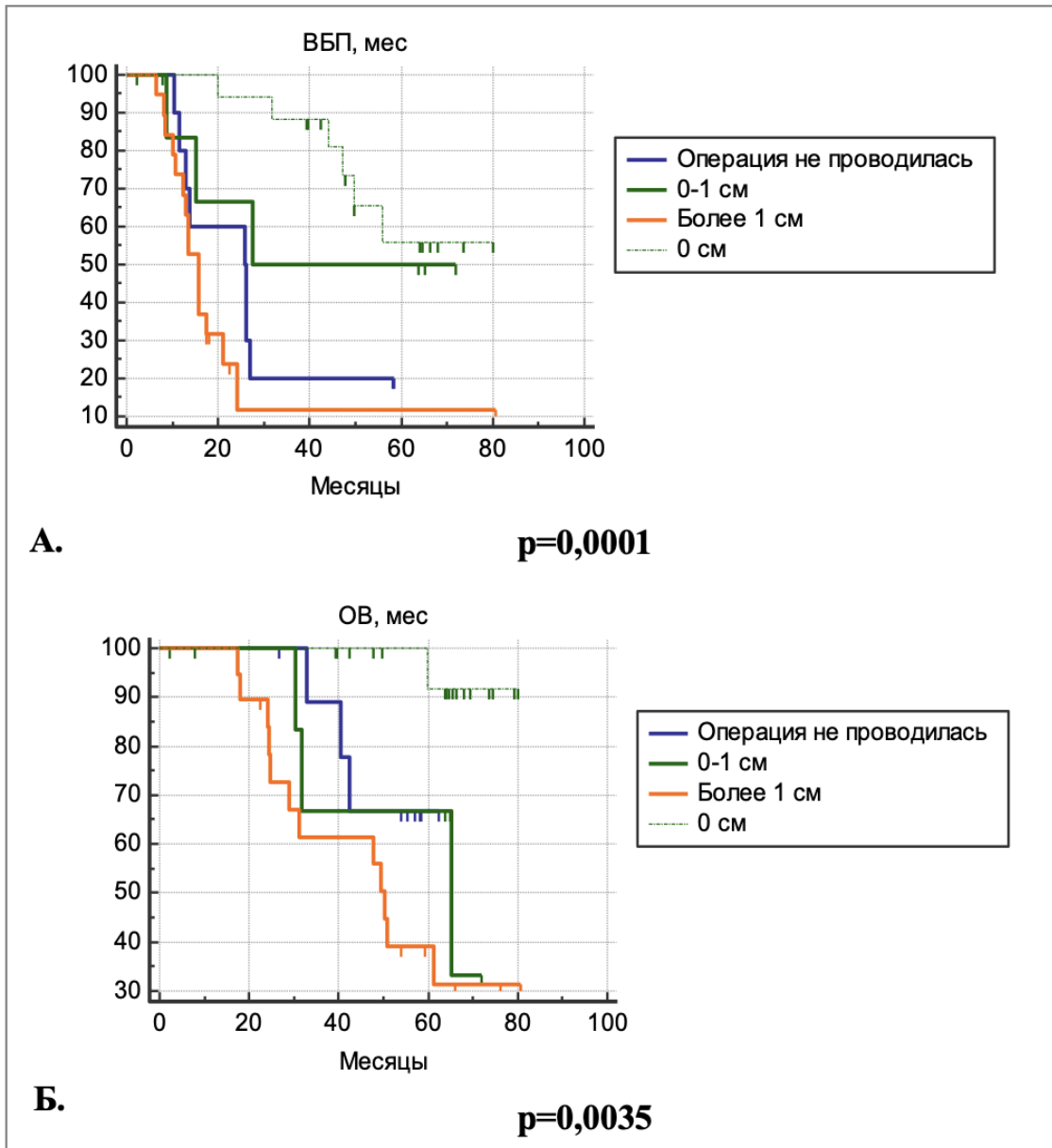


А – ВБП в зависимости от наличия остаточной опухоли;

Б – ОВ в зависимости от наличия остаточной опухоли.

Рисунок 18 – Влияние объема остаточной опухоли после циторедукции на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток РЯ

На рисунке 19 изображено влияние объема циторедуктивной операции на показатели выживаемости при BRCA-ассоциированном РЯ.



А – ВБП в зависимости от наличия остаточной опухоли;
 Б – ОВ в зависимости от наличия остаточной опухоли.

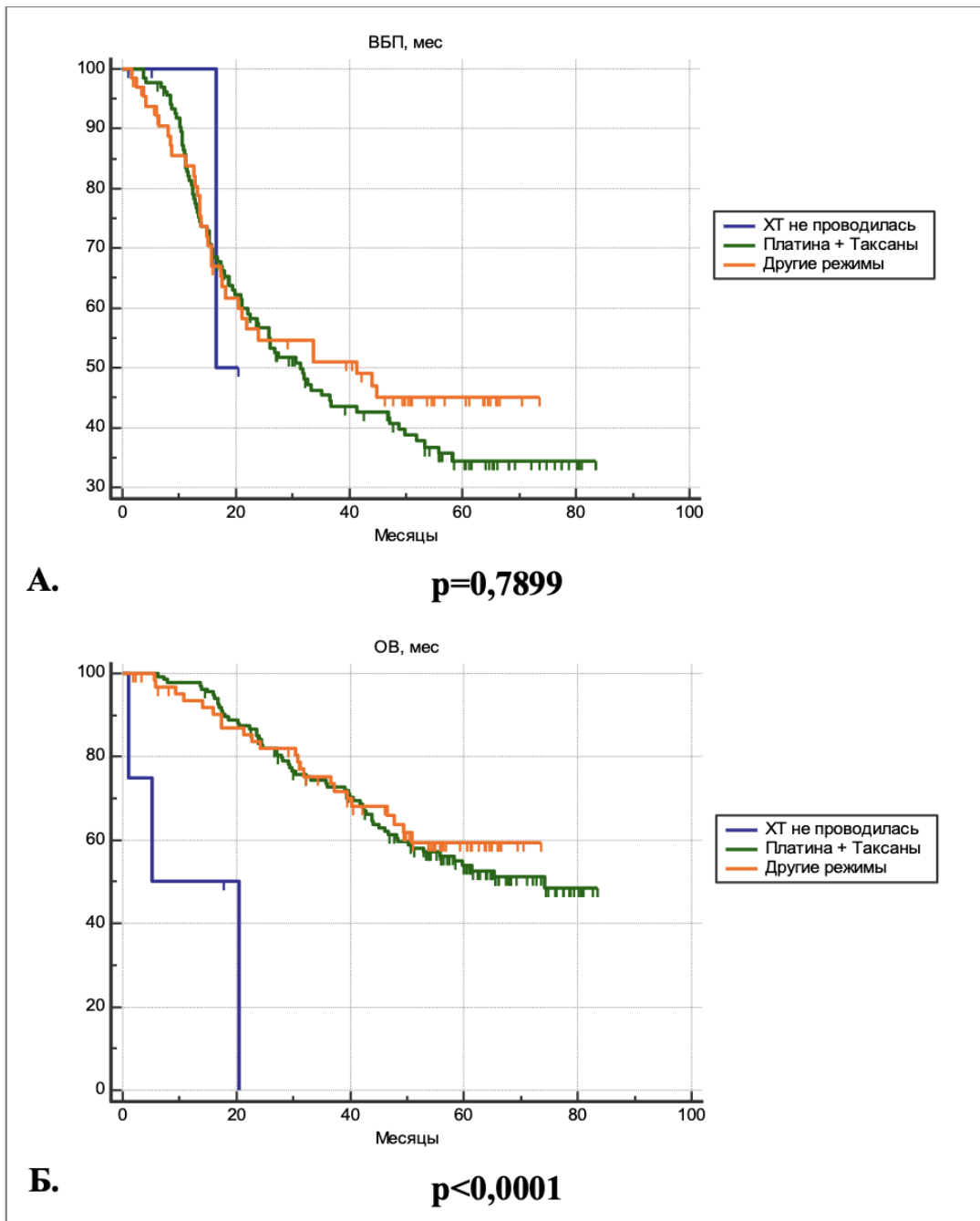
Рисунок 19 – Влияние наличия остаточной опухоли после циторедукции на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников

Таким образом, по результатам нашего исследования выполнение интервальной циторедукции, а также неоптимальной циторедукции значительно ухудшали результаты выживаемости. Создаётся впечатление об отсутствии необходимости проведения хирургического этапа лечения вовсе при понимании оперирующего хирурга о невозможности проведения адекватного объёма

лечения. С целью поиска возможных причин неудовлетворительных результатов интервальных циторедуктивных операций, нами проведён однофакторный анализ, включающий следующие показатели: стадию заболевания, гистологический подтип, степень дифференцировки опухоли, этническую принадлежность, онкомаркер СА-125. Единственным фактором, имеющим тенденцию к значимости ($p=0,085$, ОР=0,111, ДИ 0,009-1,35), оказался гистологический подтип (серозная аденокарцинома против других подтипов). Однако, с учетом малого числа пациентов во второй группе (только у 3 пациентов в группе интервальных циторедуктивных операций был другой гистологический подтип), результаты сомнительны.

При анализе лекарственного лечения РЯ достоверных различий между первой стандартной линией химиотерапии (производные платины в комбинации с таксанами) и другими режимами в показатели ВБП в общей популяции пациенток не обнаружено, однако, в показатели ОВ прослеживается тенденция к улучшению результатов лечения при использовании альтернативных режимов лечения (Рисунок 20). Несмотря на то, что это различие является статистически значимым, оценить превосходящую эффективность альтернативных платинсодержащих режимов сложно. Медиана ВБП для стандартного режима химиотерапии составила 31,4 месяца, в то время как для других режимов она достигла 41,3 месяца. При отсутствии лекарственного лечения медиана ВБП составила 16,4 месяца ($p=0,7899$). Что касается медианы ОВ, то для первой группы она составила 74,2 месяца, в то время как для второй группы этот показатель не был достигнут; в группе, где не проводилось лечение, медиана составила лишь 5,1 месяца ($p<0,0001$).

В анализе наилучшие и статистически значимые показатели общей выживаемости выявлены при применении таких режимов как: производные платины + таксаны (медиана ОВ 74,2 месяца, медиана ВБП 31,4 месяца), производные платины + циклофосфамид/САР (медианы ОВ и ВБП не достигнуты) и производные платины + антрациклины (медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП 24 месяца) (p для ВБП=0,3940, p для ОВ<0,0001).



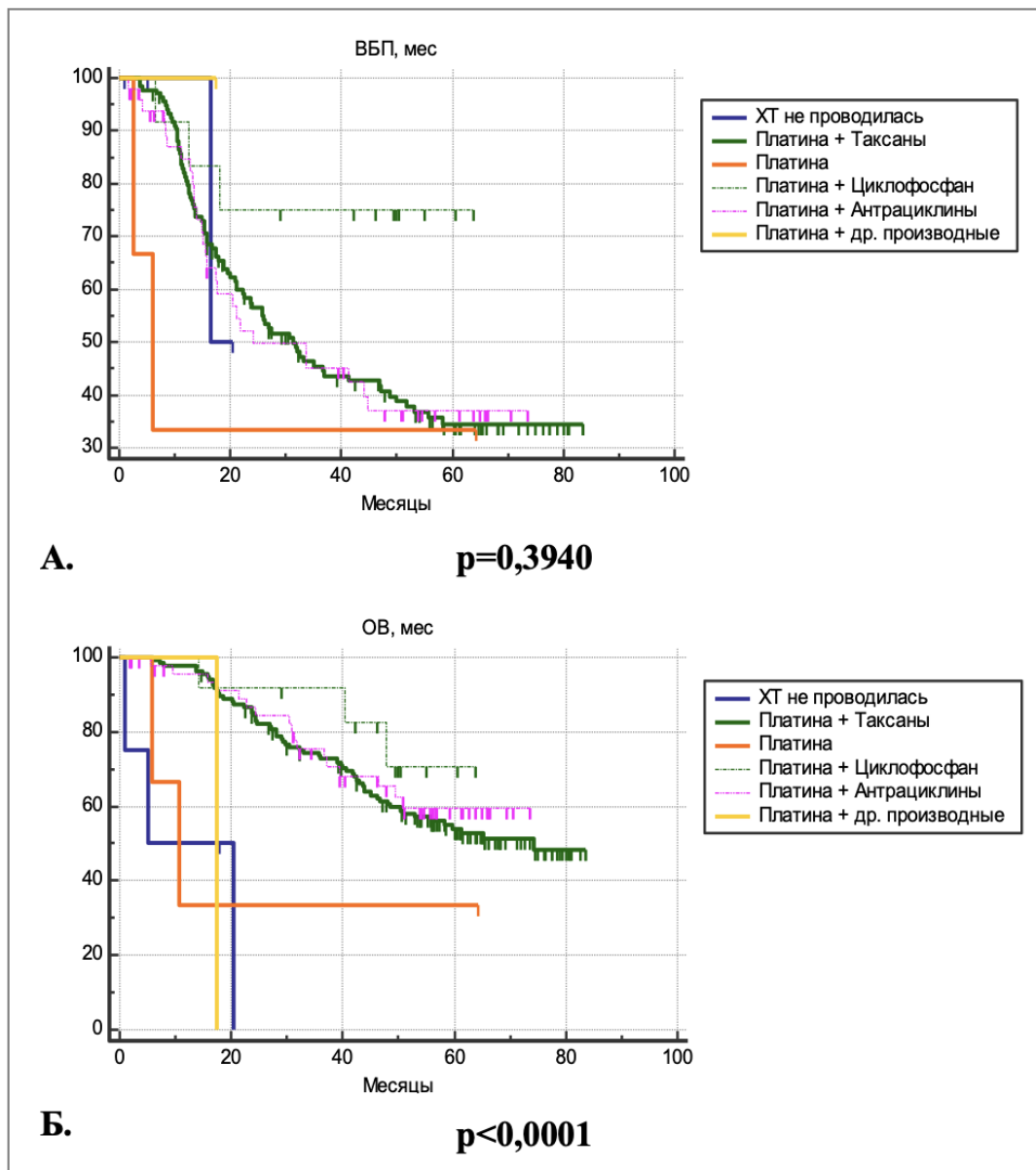
А – ВБП в зависимости от режима химиотерапии первой линии;

Б – ОБ в зависимости от режима химиотерапии первой линии.

Рисунок 20 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток в зависимости от режима химиотерапии первой линии

Монотерапия производными платины, а также комбинация производных платины с другими препаратами показали наихудшие результаты – медиана ОБ 10,7 и 17,3 месяцев соответственно, ВБП 6 месяцев и не достигнута в последней группе (Рисунок 21). Неудовлетворительные результаты лечения монокимиотерапией препаратами платины можно объяснить первоначально

низким соматическим статусом пациенток, при котором назначение комбинированной терапии не представляется возможным.



А – ВБП в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии;

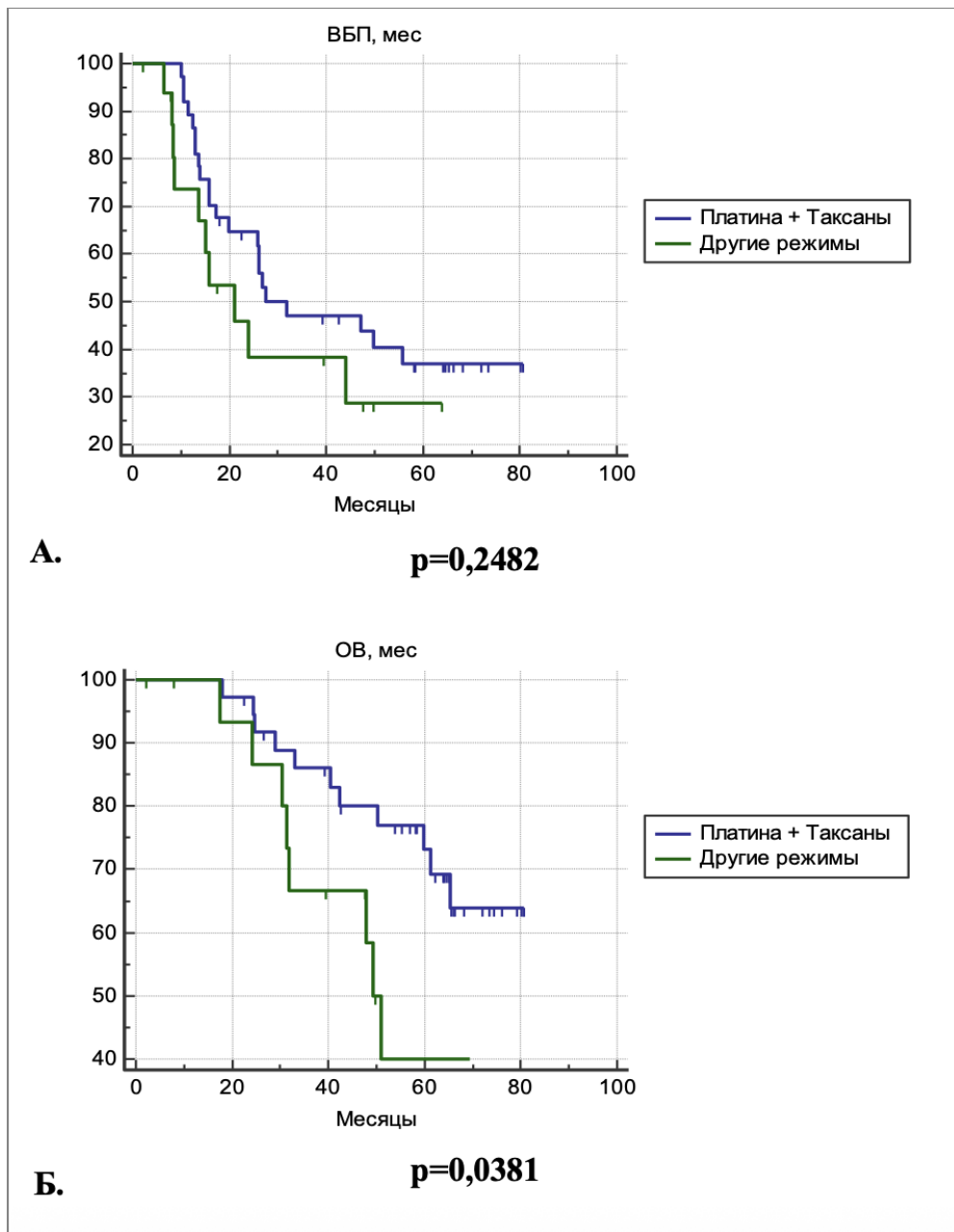
Б – ОВ в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии.

Рисунок 21 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии

Стоит отметить, что в исследуемой подгруппе пациенток не использовались бесплатиновые режимы. Учитывая этот факт, а также довольно схожие результаты лечения различными платиносодержащими препаратами, можно сделать вывод об особой важности применения препаратов платины при лечении РЯ.

В отличие от результатов лечения больных в общей популяции, при анализе подгруппы пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* отмечено увеличение общей выживаемости при стандартной химиотерапии (производные платины + таксаны) по сравнению с другими режимами (Рисунок 22). Медиана ОВ не достигнута, а при использовании других режимов составила 49,3 месяца ($p=0,0381$). Медианы ВБП составили 31,8 месяцев и 21,1 месяц соответственно ($p=0,2482$).

Наиболее эффективными режимами в *BRCA*-ассоциированной подгруппе оказались: производные платины + таксаны и производные платины + циклофосфамид/*CAP*, медианы ОВ которых не были достигнуты ($p<0,0001$) (Рисунок 23). При использовании производных платины в комбинации с антрациклинами медиана ОВ составила 50,8 месяцев. Наихудшие результаты наблюдались в группе применения производных платины с другими препаратами – медиана ОВ 17,3 месяца. При анализе ВБП результаты оказались статистически не значимыми ($p=0,1637$), медианы для производных платины + циклофосфамид/*CAP* и для группы производных платины в комбинации с антрациклинами не достигнуты. В группе использования производных платины и таксанов медиана ВБП составила 31,8 месяцев, а в группе производных платины и антрациклинов 15,7 месяцев.

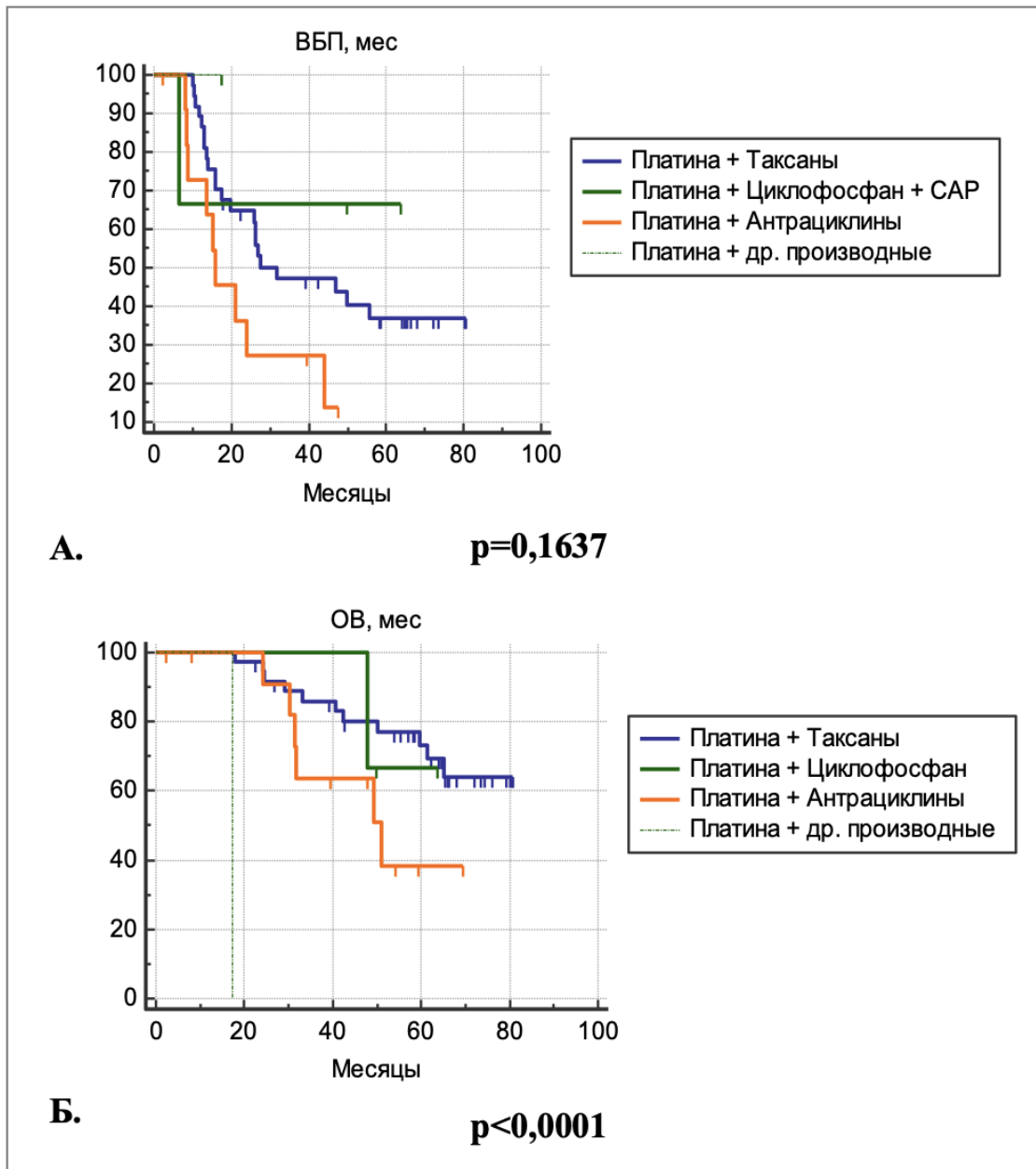


А – ВБП в зависимости от режима химиотерапии первой линии;

Б – ОВ в зависимости от режима химиотерапии первой линии.

Рисунок 22 – Сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от режима проведения химиотерапии первой линии у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ

На рисунке 23 отображены данные по сравнительной эффективности различных режимов платиносодержащей химиотерапии в отношении показателей безрецидивной и общей выживаемости при BRCA-ассоциированном РЯ.



А – ВБП в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии;

Б – ОБ в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии.

Рисунок 23 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток в зависимости от различных платиносодержащих режимов химиотерапии первой линии при BRCA-ассоциированном РЯ

Таким образом, ключевым компонентом лекарственного лечения РЯ является комбинированная платиносодержащая химиотерапия. Важность применения стандартной химиотерапии первой линии (производные платины в комбинации с паклитакселом) в нашем исследовании продемонстрировано при

BRCA-ассоциированном РЯ, тогда как в общей популяции различий в платиносодержащих режимах прослежено не было.

С целью определения факторов, влияющих на общую выживаемость, нами был выполнен однофакторный анализ, включающий: значение СА-125 (более или менее 553 нг/мл), выполнение циторедуктивной операции, этническую принадлежность (другие национальности и национальность «русская»), гистологический подтип (серозный и другие), степень дифференцировки опухоли (высокодифференцированная и низкодифференцированная), выявленная мутация в генах *BRCA1/2* (нет/да), лекарственная терапия (стандартная химиотерапия и другие режимы) (Рисунок 24).

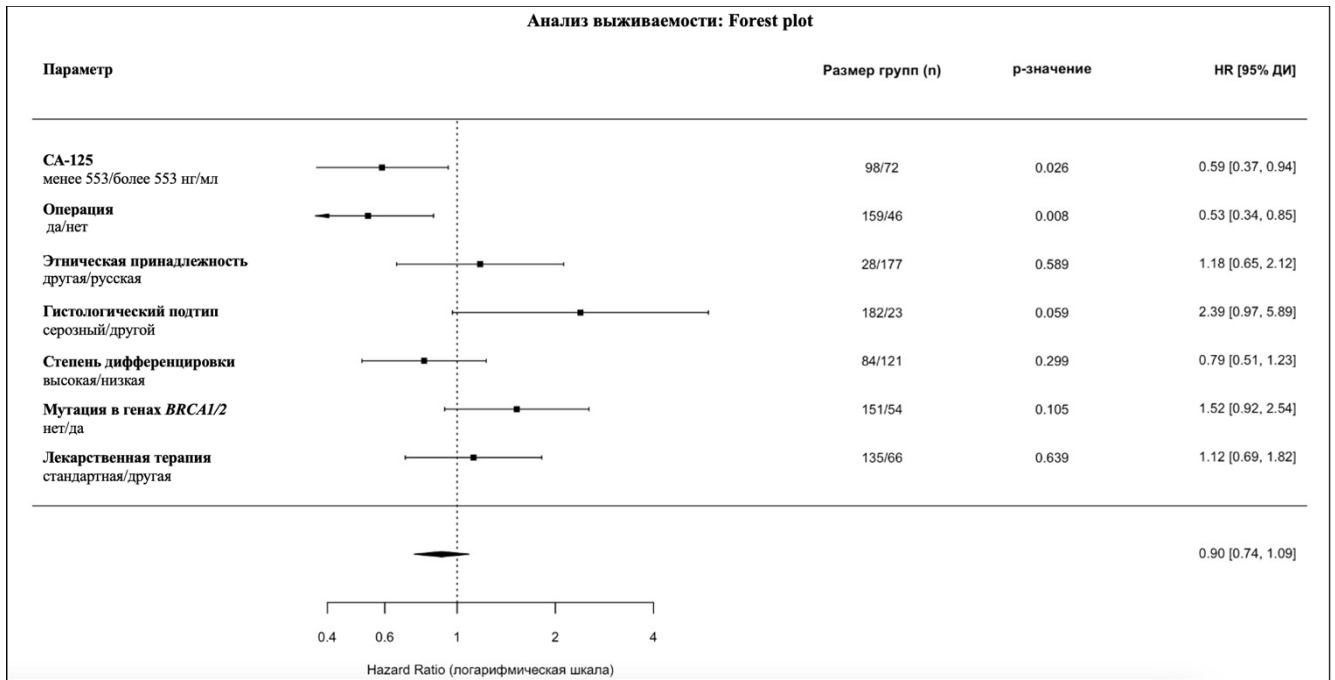


Рисунок 24 – График форест-плот по изучению влияния на общую выживаемость разных факторов при РЯ

При однофакторном анализе на общую выживаемость пациенток значимое благоприятное влияние оказали следующие параметры: уровень маркера СА-125 менее 553 нг/мл, а также выполненное хирургическое лечение.

3.3 Алгоритм молекулярно-генетического тестирования рака яичников

С помощью использования биномиальной математической модели распределения нами было проведено исследование, целью которого являлось определение экономически выгодного алгоритма молекулярно-генетического тестирования BRCA-ассоциированного РЯ в России. Статистические данные по показателю заболеваемости III и IV стадиями РЯ, а также стоимости проведения диагностики одной мутации различными методами в РФ представлены в разделе «Материалы и методы».

Для установления рационального алгоритма диагностики BRCA-ассоциированного РЯ нами было составлено четыре сценария наиболее часто применяемыми в клинической практике РФ. В сценарии были включены три метода диагностики: ПЦР образцов крови, NGS образцов крови и опухолевой ткани. Методы выявления мутаций в генах *BRCA1/2* представлены в разделе «Материалы и методы».

По результатам нашего исследования применение четвёртого сценария тестирования (проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим тестированием опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе тестирования) представляется наиболее экономически выгодным и позволяет выявить 95% мутаций в российской популяции пациенток (Таблица 13).

Стоимость выявления одной мутации на 10000 пациенток при использовании данной модели составляет 95387 рублей, при этом количество случаев выявления составляет 2205 пациенток. При замене мутации *BRCA2* с.5946del на мутацию *BRCA2* с.5286T>G в диагностической модели ПЦР стоимость одной выявленной мутации составляет 95159 рублей, что является равнозначным значением. Рекомендуемый алгоритм молекулярно-генетического тестирования представлен на рисунке 25.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика стоимости, количества и вероятности выявления мутаций в генах *BRCA1/2* при помощи различных сценариев диагностики

Параметр	ПЦР → NGS _к → NGS _т	NGS _к → NGS _т	NGS _т	ПЦР → NGS _т
Стоимость 1 мутации	158 828 руб.	162 431 руб.	103 258 руб.	95 387 руб.
Количество выявленных мутаций	2321 пациентка	2321 пациентка	2089 пациенток	2205 пациенток
Вероятность выявления мутации	100%	100%	90%	95%

Примечание: NGS_к – проведение тестирования образцов крови методом NGS; NGS_т – проведение тестирования образцов опухолевой ткани методом NGS.

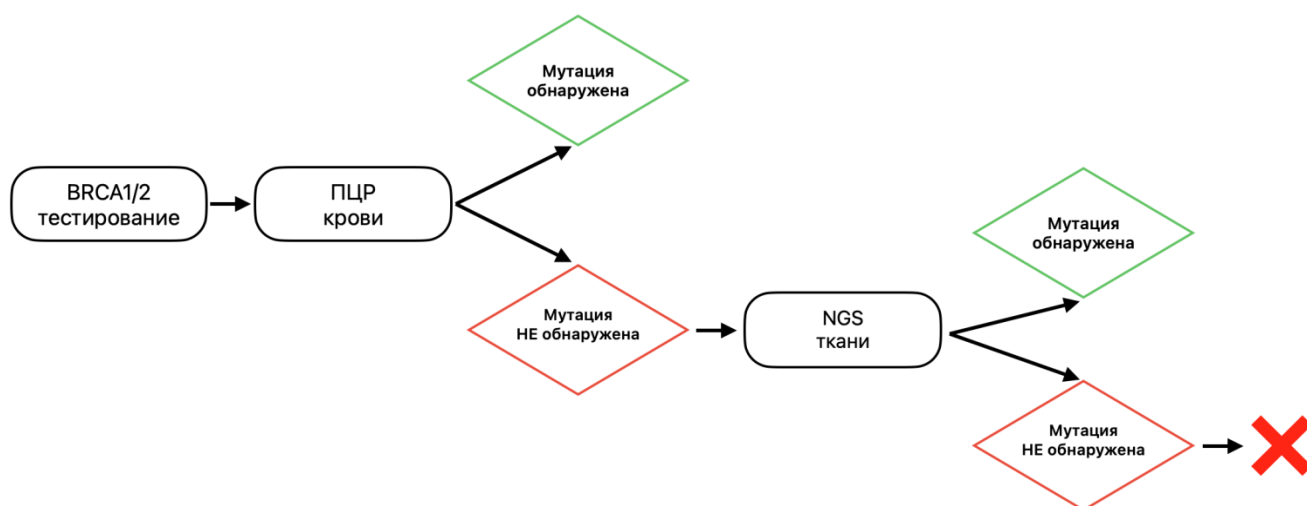


Рисунок 25 – Алгоритм тестирования пациенток на наличие мутаций в генах *BRCA1/2*

Таким образом, применение разработанного на основе нашей работы алгоритма молекулярно-генетического тестирования значительно улучшает выявляемость мутаций в генах *BRCA1/2*. В связи с отсутствием разницы в затратах при потенциальной замене «горячих точек» в диагностической модели ПЦР, нами не рекомендовано изменение действующего протокола ПЦР тестирования. Кроме того, экономическая эффективность метода при низкой стоимости выявления каждой мутации подчеркивает его целесообразность в условиях оптимизации ресурсов. Это исследование демонстрирует необходимость

интеграции составленного алгоритма в клиническую практику, что будет способствовать не только улучшению исходов лечения, но и повышению общей эффективности системы здравоохранения в России. Продолжение работы в этой области важно для обеспечения доступности передовых диагностических инструментов для пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

BRCA-ассоциированный РЯ в последние годы выделяется в отдельную группу заболеваний, что в первую очередь связано с особенностями его течения, а также современными подходами к его лечению. Относительно высокая встречаемость наследственного РЯ направляет специалистов на поиски как новых диагностических моделей, так и актуальных мишеней.

Данные мировой литературы по распространённости мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ разнятся и составляют от 10 до 27% [23]. В настоящее время в России представлены сведения по распространённости герминальных мутаций, однако большинство исследований имело либо небольшую выборку пациентов, либо существовали ограничения в диагностических методах [2, 11]. Кроме того, в РФ нет данных по распространённости соматических мутаций при РЯ. В нашем исследовании проанализированы результаты молекулярно-генетического тестирования 496 пациенток, при этом проводились как стандартные, так и расширенные методы диагностики. Помимо тестирования образцов крови, который позволяет выявить герминальные мутации, нами проведена работа по тестированию опухолевой ткани. Данный подход и был ключевым в оценке определения соматических мутаций в российской популяции больных.

По результатам нашего исследования в России частота встречаемости мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ составила 28,4% (N=141/496) [1], что несколько выше, чем средний показатель в международных исследованиях [23]. Соматические мутации выявлены в 4,8% (N=24/496) и составили 17% (N=24/141) от всех выявленных мутаций [1]. Данный показатель свидетельствует в пользу важности проведения расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани, так как большее число пациенток может получить шанс на проведение современного лечения.

При анализе этнической принадлежности пациенток с наличием мутаций большая часть оказалась русскими (84%, N=118/141) [1]. Стоит отметить, что

исследование проводилось в 29 лечебных центрах в различных регионах страны и набор пациенток был не равным.

В исследованной популяции наиболее часто мутации были выявлены в гене *BRCA1* (78%, N=110/141) [1], что сопоставимо с данными литературы. Мутация с.5266dup в гене *BRCA1* обнаружена в 28,4% (N=40/141) и оказалась самой частой выявленной мутацией [1]. При изучении спектра мутаций в половине случаев мутации оказались частыми и входили в панель исследуемых генов методом ПЦР [1]. Интересным представляется тот факт, что мутация с.5946del в гене *BRCA2*, входящая в панель 8 «горячих точек», была выявлена только у 1 пациентки, что составило 0,71% от всех мутаций в генах *BRCA1/2*. В свою очередь, мутация с.5286T>G в гене *BRCA2* была выявлена у 4 пациенток (2,8% от всех выявленных мутаций) [1]. Стоит отметить, что такое распределение мутаций характерно для пациенток с этнической принадлежностью «русская», что связано с географической локализацией участвующих в исследовании лечебных центров, а также с неравным количеством пациенток в этих центрах. Другими словами, описанные мутации в бóльшей степени характерны для русских женщин, у которых панель ПЦР эффективна в 50% случаев.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что с течением времени спектр наиболее часто встречаемых в популяции мутаций может меняться. Причинами этого могут быть различные явления, включающие демографические и географические изменения. Так, например, миграция может влиять на смену мутации основателя, так как способствует появлению новых генетических профилей и может как обогащать, так и размывать уникальные генетические особенности местной популяции.

Учитывая полученные нами данные по спектру мутаций, следствием нашей работы может стать пересмотр и коррекция диагностической панели ПЦР. Так, замена мутации с.5946del в гене *BRCA2* на мутацию с.5286T>G в том же гене может в перспективе повысить процент часто выявляемых мутаций методом ПЦР.

Согласно данным международных исследований, BRCA-ассоциированный РЯ характеризуется определенными клинико-морфологическими особенностями:

более ранним возрастом манифестации, преобладанием высокозлокачественной серозной аденокарциномы и частым первичным поражением маточных труб [42, 92, 94]. По данным отечественной литературы разница в возрасте на момент диагностики заболевания не прослеживается [2], а данные по морфологическим характеристикам сопоставимы с данным мировой литературы [2, 11]. В нашем исследовании разница в возрасте манифестации заболевания была минимальной – медиана для BRCA-ассоциированного РЯ составила 53 года (22-83), для РЯ с дикими типом мутаций 55 лет (23-76) [1]. Также, нами подтверждены данные о более высокой частоте диагностики РЯ при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* на поздних стадиях – у 66,7% (N=94/141) пациенток РЯ выявлен на III стадии, при этом у пациенток в отсутствии мутаций этот показатель составил 52,7% (N=187/355) ($p=0,0049$) [1]. Серозная аденокарцинома статистически значимо чаще встречалась при наличии мутаций – в 94,3% (N=133/141) против 84,8% (N=301/355) ($p=0,0038$) [1]. При оценке локализации опухолевого процесса и степень злокачественности опухоли значимых отличий не выявлено.

Также, в исследовании большое внимание было уделено сбору семейного анамнеза. Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* (N=62/141), по сравнению с 18,9% пациенток с диким типом мутаций (N=67/355) [1]. Данный показатель оказался статистически значимым ($p=0,0001$). Из полученных данных можно сделать вывод, что отягощённый семейный онкологический анамнез является фактором риска развития РЯ. Кроме того, обращает на себя внимание высокий процент пациенток с отягощённым семейным анамнезом (18,9%), но с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*. Представленные данные могут свидетельствовать в пользу других генетических нарушений, которые могут увеличивать риск развития РЯ, например нарушение в системе гомологичной рекомбинации. По результатам нашего исследования у пациенток с наличием мутаций и отягощённым семейным анамнезом чаще всего у родственников диагностировали РМЖ (63%) и РЯ (19%). Исходя из полученных данных, доказанный наследственный фактор риска развития РЯ подтверждает большое значение

своевременного генетического тестирования здоровых носителей с целью дальнейшей профилактики заболевания.

При оценке подходов к лечению РЯ в реальной клинической практике в период с 2014 по 2018 года в большинстве случаев (78,2%, N=388/496) пациенткам выполнялось хирургическое лечение, при этом в 93% (N=361/496) на первом этапе [109]. Стоит отметить, что больше 20% больных (N=108/496) не было оперировано вообще. Кроме того, при анализе первичной циторедуктивной операции, только в половине случаев (55,2%, N=214/388) была выполнена полная циторедукция. При сравнении с данными реальной клинической практики других стран, мы получили похожие показатели. Так, в испанском исследовании проанализированы 277 пациенток с распространёнными стадиями РЯ: в 46% выполнялась первичная циторедукция, с частотой полных циторудукций в 63%, а интервальная циторедукция выполнялась 34%, при которой полная была у 71% [12]. То есть, хирургическое лечение выполнено 80%, что схоже с полученными нами результатами. Однако, стоит отметить, что в наше исследование включались пациентки и с начальными стадиями заболевания. Учитывая важность удаления всех опухолевых проявлений при РЯ, а также прямую взаимосвязь между объёмом хирургического лечения и выживаемостью больных, в РФ наблюдался дефицит навыков и техник оперативного лечения. Другими возможными причинами могут быть неадекватное первичное стадирование или выбор тактики лечения, при котором минует этап неoadьювантной химиотерапии. При анализе BRCA-ассоциированного рака отмечается статистически значимо более высокая частота выполнения неоптимальных циторедуктивных операций (40,4% против 29,4%, $p=0,0410$). Различия в определенной степени могут быть связаны с более агрессивным течением РЯ при наличии патогенных мутаций, что в свою очередь указывает на важность проведения неoadьювантной химиотерапии.

Долгое время считалось, что единственным правильным подходом к лечению распространённого РЯ является выполнение циторедуктивной операции на первом этапе. С течением времени тактика хирургического лечения менялась, и в настоящее время по данным различных исследований выполнение

интервальной циторедуктивной операции является допустимой опцией лечения для отобранных групп пациенток [99]. Кроме того, по современным данным выполнение более 4 курсов предоперационной химиотерапии ассоциировано с худшими отдалёнными результатами [43]. По полученным нами данным химиотерапия на первом этапе лечения была проведена в 20,2% случаев (N=100/496), при этом интервальная циторедуктивная операция была выполнена только в 27% (N=27/100). Стоит отметить, что ЧОО на проведение предоперационной химиотерапии составила 68% (N=68/100), но несмотря на это, показатели выполнения интервальных циторедукций были необъяснимо низкими. Причины отказа в оперативном лечении в нашем исследовании не были проанализированы, однако можно предположить, что основанием могло быть несоблюдение текущих клинических рекомендаций. Кроме того, статистически значимых различий в зависимости от мутационного статуса при оценке ЧОО не выявлено, несмотря на распространённое мнение о более высокой эффективности платиносодержащей химиотерапии при BRCA-ассоциированном РЯ [8, 22, 28].

При оценке лекарственного лечения 1-й линии обращает на себя внимание его высокий показатель – 96,4% (N=478/496) [109]. Практически все пациентки получили платиносодержащую терапию (98,7%, N=472/478), то есть наиболее эффективный компонент лечения РЯ. Однако, рекомендуемый стандартный режим химиотерапии, включающий препараты таксанового ряда и производных платины, был применен только в 68,2% (N=326/478), а в остальных случаях применялись различные комбинации производных платины (например, с антрациклином или циклофосфамидом) или же монокимиотерапия.

В исследовании были проанализированы пациентки, получившие адъювантную терапию при стадиях опухолевого процесса IA и IB. Оказалось, что в 26% (N=8/31) адъювантная химиотерапия была проведена в отсутствие к ней показаний – при высокодифференцированном серозном и эндометриоидном РЯ. То есть, часть больных были явно перелечены. В дополнение, стандартный режим адъювантной химиотерапии (таксаны в комбинации с препаратами платины) применялся только у 36% больных (N=11/31).

Также, в нашем исследовании только 7,2% пациентов (N=36/496) была назначена поддерживающая терапия. Интересным представляется факт отсутствия применения бевацизумаба, несмотря на большое количество неоперированных пациенток или пациенток с остаточной опухолью, а также результаты исследования ICON7 2011 года [58]. Поддерживающая терапия олапарибом была назначена 4% пациенток (N=20/496). В нашем исследовании реальной клинической практики, учитывая период его проведения (2014-2018 года), а также сроки одобрения и внедрения препаратов в РФ, поддерживающая терапия PARP-ингибиторами была только у нескольких пациентов в рамках программ расширенного доступа или клинических исследований. Исходя из этого дать адекватную оценку эффективности их применения в РФ за рассматриваемый период не представляется возможным. Кроме того, в 73% (N=11/15) пациентки, получившие поддерживающую эндокринотерапию, имели рефрактерные к лечению гистологические подтипы.

На сегодняшний момент по данным мировой литературы нет чётких данных по ВБП и ОВ при РЯ в зависимости от мутационного статуса без применения PARP-ингибиторов. В части исследований отмечена существенная разница в показателях выживаемости с преимуществом при BRCA-ассоциированном РЯ [23, 25], в других же исследования различий вовсе не было [71, 87]. В нашем исследовании, оценивая отдалённые результаты лечения пациенток с РЯ в зависимости от статуса генов *BRCA1/2*, статистически значимых различий в показателях ВБП и ОВ не было. Также, отсутствовала разница при сравнении популяции пациенток с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Мировые данные по течению заболевания в зависимости от локализации мутаций также противоречивы [46, 57].

Важность хирургического лечения при РЯ является неопровержимым фактом. Как уже было сказано ранее, подходы к срокам хирургического лечения за последние годы изменились. По результатам объединённого анализа двух крупных исследований (EORTC 55971 и CHORUS), в котором сравнивались результаты лечения пациенток с распространёнными стадиями РЯ в зависимости

от сроков хирургического лечения, проведение интервальной циторедуктивной операции после неoadьювантной химиотерапии не уступало первичной циторедукции [53]. В нашем исследовании вышеупомянутые результаты не подтвердились. В общей популяции наилучшие результаты были получены при проведении первичной циторедуктивной операции (медиана ВБП 46,9 месяцев, $p=0,0013$, медиана ОВ не достигнута, $p<0,001$). Значительное снижение в показателях как ВБП и ОВ было продемонстрировано при отсутствии хирургического лечения (медианы 21 месяц и 42,4 месяца соответственно). Интересным представляется тот факт, что проведение интервальной циторедукции было ассоциировано с наихудшими прогнозами (медиана ВБП 12,1 месяц, ОВ 24,3 месяца). Учитывая нерандомизированный характер исследования, такие неудовлетворительные результаты при проведении интервальной циторедуктивной операции могут быть связаны с рядом причин: низкий общесоматический статус пациенток на момент диагностики заболевания, коморбидность, а также большое опухолевое распространение именно в этой группе больных. При анализе сроков хирургического лечения при BRCA-ассоциированном РЯ получены схожие результаты, однако, они оказались статистически не значимыми.

Размер остаточной опухоли после выполнения циторедуктивной операции является одним из наиболее важных прогностических факторов при РЯ [86]. Наше исследование подтвердило значимость полной циторедуктивной операции, при которой показатели ВБП и ОВ не были достигнуты как в общей популяции ($p<0,0001$), так и в популяции BRCA-ассоциированного РЯ ($p=0,0001$). Таким образом, согласно результатам нашего исследования, применение интервальной циторедукции и неоптимальной циторедукции существенно снижало показатели выживаемости.

Использование стандартной 1-й линии химиотерапии (препараты платины в комбинации с таксанами) продемонстрировало наилучшие результаты в подгруппе пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ ($p=0,0381$), тогда как в общей популяции достоверных различий между первой стандартной линией

химиотерапии и другими платиносодержащими режимами в показатели ВВП и ОВ не обнаружено. Так как остальные платиносодержащие режимы оказались равноэффективными, можно предположить, что положительные результаты лечения BRCA-ассоциированного РЯ связаны с комбинацией препаратов платины именно с таксанами. Однако, данные литературы по эффективности таксанов при наличии мутаций противоречивы, сообщается как о более низкой чувствительности к терапии [77, 117], так и о высокой ЧОО [111].

Важность нашего исследования также заключается в определении экономически выгодного алгоритма молекулярно-генетического тестирования РЯ, основанного на полученных нами актуальных данных. В России не существует чётких рекомендаций по тактике определения мутаций в генах *BRCA1/2* при распространённых стадиях РЯ. Проведение тестирования преимущественно основано на выработанной исторической тактике, а также оснащённости каждого отдельного лечебного центра. Отсутствие единого подхода приводит либо к снижению выявляемости мутаций, за счёт игнорирования расширенных методов, либо к назначению лишних диагностических процедур. Последнее ведёт к необоснованным затратам государственного бюджета. Именно поэтому, используя биномиальную математическую модель распределения, а также несколько наиболее распространённых сценариев диагностики, нами разработан алгоритм молекулярно-генетического тестирования, который позволил выявить максимальное количество мутаций при минимальных финансовых затратах. Схожее исследование проведено в 2023 году, в котором изучалось два подхода к тестированию мутаций *BRCA1/2* – определение мутаций в опухолевой ткани всем пациенткам и тестирование крови с последующим тестированием опухолевой ткани [34]. В нашем исследовании проанализировано четыре сценария, из которых тактика определения мутаций методом ПЦР крови на первом этапе всем пациенткам с распространёнными стадиями РЯ, с последующим тестированием опухолевой ткани при отрицательном результате на первом этапе, оказалась наиболее обоснованной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование позволило на большой выборке пациенток изучить актуальное количество и распределение мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток с заболеванием яичников. С учётом географии учувствовавших в исследовании лечебных центров, наши данные в большей степени характерны для пациенток, относящихся к этнической принадлежности «русская». Получены современные данные о распространённости как герминальных, так и соматических мутаций. Информация о спектре мутаций подтверждает важность применения используемых молекулярно-генетических моделей, а также направляет практикующих врачей на создание новых алгоритмов диагностики заболевания. Пересмотр «горячих точек» в диагностической модели ПЦР может повысить число выявленных мутаций при использовании первичного звена молекулярно-генетического тестирования. Доказанный наследственный фактор риска развития РЯ подтверждает большое значение своевременного генетического тестирования здоровых носителей с целью дальнейшей профилактики заболевания.

В нашем исследовании подтверждается высокая роль циторедуктивных операций, как сроков, так и объёмов их выполнения. Проведение стандартной 1-й линии химиотерапии является важным аспектом лечения BRCA-ассоциированного РЯ.

Также, результаты нашего исследования позволяют составить наиболее экономически выгодный алгоритм тестирования BRCA-ассоциированного РЯ в России с минимальными процентом невыявленных мутаций в генах *BRCA1/2* – проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим тестированием опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе тестирования

В связи с особенностями течения и появлением новых терапевтических методов BRCA-ассоциированный РЯ в настоящее время может быть условно выделен в отдельную подгруппу заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. По результатам стандартных и расширенных методов диагностики частота встречаемости патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* в исследуемой популяции российских пациенток с РЯ составила 28,4% (141/496), частота герминальных мутаций составила 23,6% (117/496), соматических мутаций – 4,8% (24/496).

2. Частые мутации выявлены в 50% случаев. Мутации в гене *BRCA1* выявлены в 78% (110/141). Самая частая мутация – с.5266dup в гене *BRCA1*, обнаружена в 28,4% (40/141). Частая мутация в гене *BRCA2* с.5946del выявлена только в 0,71% (1/141). Редкая мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G выявлена в 2,8% (4/141).

3. При BRCA-ассоциированном РЯ заболевание диагностируется в более молодом возрасте – медиана дебюта 53 года, при отсутствии мутации – 55 лет. Заболевание чаще диагностируется на поздних стадиях – у 66,7% (94/141) на III стадии, у пациенток в отсутствии мутаций в 52,7% (187/355) ($p=0,0049$). Серозная аденокарцинома чаще встречалась при наличии мутаций – в 94,3% (133/141) против 84,8% (301/355) ($p=0,0038$). Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* (62/141), по сравнению с 18,9% с диким типом мутаций (67/355, $p=0,0001$).

4. Различий в показателях ОБ и ВБП в зависимости от статуса мутаций в генах *BRCA1/2* не установлено. Медиа ВБП составила 33,6 месяцев в группе *BRCA1/2wt* против 26,9 месяцев в группе *BRCAmt* (ОР 0,93, 95% ДИ, 0,62-1,4, $p=0,7347$), медиана ОБ в группе *BRCA1/2wt* составила 74,2 месяца, в группе *BRCAmt* – не достигнута (ОР 1,5, 95% ДИ, 0,92-2,5, $p=0,1002$).

5. При наличии мутаций в генах *BRCA1/2* наилучшие отдаленные результаты лечения были в подгруппе достижения полной циторедуктивной операции – медианы ВБП и ОБ не были достигнуты ($p=0,001$ и $p=0,0035$).

6. Наибольшую эффективность при BRCA-ассоциированном РЯ при сравнении с другими платиносодержащими режимами продемонстрировала

стандартная схема химиотерапии первой линии с включением производных платины и таксанов; 5-летняя ОВ составила 75% и 40% – в группе таксанов с производными платины и другими платиносодержащими режимами соответственно ($p=0,03$).

7. Оптимальным алгоритмом тестирования мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции является проведение ПЦР крови, при отрицательном результате – тестирование опухолевой ткани методом NGS.

8. Замена мутации *BRCA2* с.5946del на мутацию *BRCA2* с.5286T>G или добавление 9 «горячей точки» в диагностическую модель ПЦР не приводит к уменьшению затрат на выявление мутаций в генах *BRCA1/2*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой частотой герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ в российской популяции пациенток рекомендовано проведение расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани.

2. Наиболее экономически выгодным молекулярно-генетическим тестированием первично диагностировано РЯ является проведение ПЦР тестирования образцов крови всем пациенткам с последующим тестированием опухолевой ткани методом NGS при отрицательном результате на первичном этапе тестирования. Данный алгоритм может быть рекомендован для применения в отечественной практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БП	– выживаемость без прогрессирования
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношение рисков
РМЖ	– рак молочной железы
РЯ	– рак яичников
США	– Соединённые Штаты Америки
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧОО	– частота объективного ответа
<i>BRCA1/2</i>	– Breast Cancer gene 1/2 (ген рака молочной железы 1/2)
<i>BRCAmut</i>	– наличие мутации в генах <i>BRCA1/2</i>
<i>BRCAwt</i>	– отсутствие мутации в генах <i>BRCA1/2</i>
CA-125	– Cancer Antigen 125 (раковый антиген 125)
CIMBA	– Consortium of Investigators of Modifiers of <i>BRCA1/2</i>
FIGO	– the International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация акушерства и гинекологии
HE4	– human epididymis protein 4 – человеческий эпидидимальный протеин 4
HGSC	– high-grade serous carcinoma – высокозлокачественная серозная карцинома)
HR	– homologous recombination – гомологичная рекомбинация
HRD	– homologous recombination deficiency – дефицит гомологичных рекомбинаций
LGSC	– low-grade serous carcinoma – низкоккачественная серозная карцинома
LOH	– loss of heterozygosity – потеря гетерозиготности генома

MLPA	– Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – мультиплексная амплификация лигированных зондов
NGS	– next-generation sequencing – секвенирования следующего поколения
PARP	– поли (АДФ-рибоза) полимеразы
real-time ПЦР	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
RECIST	– Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей
ROMA	– Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – алгоритм риска рака яичников
VEGFR	– vascular endothelial growth factor receptor – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста
Vs (versus)	– в сравнении
VUS	– variant of unknown (clinical) significance – вариант неизвестного клинического значения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. BRCA-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток / Т.Е. Тихомирова, А.С. Тюляндина, А.А. Румянцев [и др.] // Анализ неинтервенционного исследования OVATAR. Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 46-59.
2. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) / С.В. Хохлова, В.А. Горбунова, Л.Н. Любченко [и др.] // Современная онкология. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 37-44.
3. Выдающийся Поль Брокка (к 140-летию со дня памяти) / Н.Н. Невмержицкая, И.В. Дзевульская, Н.А. Безштанько [и др.] // Вестник проблем биологии и медицины. – 2020. – Т. 155. – № 1. – С. 12-16.
4. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения / О.И. Бровкина, М.Г. Гордиев, Р.Ф. Еникеев [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 61-67.
5. Демидова, И.А. Особенности определения мутаций генов BRCA1 и BRCA2 при серозном раке яичников / И.А. Демидова // Современная онкология. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 30-33.
6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.
8. Иванцов, А.О. Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека : специальности 14.01.12 «Онкология»;

14.03.02 – «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации доктора медицинских наук / Иванцов Александр Олегович; «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова». – Санкт-Петербург, 2019. – 50 с. – Текст : непосредственный.

9. Любченко, Л.Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников : пособие для врачей / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева. – Москва : ИГ РОНЦ, 2014. – 64 с.

10. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России / А.П. Соколенко, М.Е. Розанов, Н.В. Митюшкина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 43-49.

11. Новикова, Е.И. Характеристика BRCA-ассоциированного эпителиального рака яичников в российской популяции / Е.И. Новикова, Е.А. Кудинова, В.К. Боженко // Вестник Российского научного центра рентгено радиологии Минздрава России. – 2023. – Т. 23. – № 4. – С. 45-55.

12. Практика лечения BRCA-ассоциированный рак яичников: неинтервенционное исследование OVATAR / Т.Е. Тихомирова, С.Л. Гуторов, А.А. Румянцев [и др.] // Онкогинекология. – 2025. – № 1. – С. 34-42.

13. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2 / И.А. Покатаев, И.А. Дудина, Л.А. Коломиец [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 3s2. – С. 82-101.

14. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer / T.J. Perren, A.M. Swart, J. Pfisterer [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – № 26. – P. 2484-2496.

15. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study /

R.S. Mannel, M.F. Brady, E.C. Kohn [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2011. – Vol. 122. – № 1. – P. 89-94.

16. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 / Y. Miki, J. Swensen, D. Shattuck-Eidens [et al.] // *Science*. – 1994. – Vol. 266. – № 5182. – P. 66-71.

17. Andrews, L. Hereditary ovarian cancer and risk reduction / L. Andrews, D.G. Mutch // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2017. – Vol. 41. – P. 31-48.

18. ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R.L. Coleman, A.M. Oza, D. Lorusso [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10106. – P. 1949-1961. Erratum in: *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10106. – P. 1948.

19. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / A. Antoniou, P.D. Pharoah, S. Narod [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2003. – Vol. 72. – № 5. – P. 1117-1130.

20. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / R.L. Coleman, M.F. Brady, T.J. Herzog [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 18. – № 6. – P. 779-791.

21. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial / E. Pujade-Lauraine, F. Hilpert, B. Weber [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 13. – P. 1302-1308.

22. BRCA mutation frequency and clinical features of ovarian cancer patients: A report from a Chinese study group / H. Bu, J. Chen, Q. Li [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2019. – Vol. 45. – № 11. – P. 2267-2274.

23. 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 / K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 21. – P. 2654-2663.

24. BRCA mutational status, initial disease presentation, and clinical outcome in high-grade serous advanced ovarian cancer: a multicenter study / M. Petrillo, C. Marchetti, R. De Leo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 217. – № 3. – P. 334.e1-334.e9.

25. BRCA mutations and outcome in epithelial ovarian cancer (EOC): experience in ethnically diverse groups / T. Safra, W.C. Lai, L. Borgato [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – Suppl. 8. – P. viii63-viii68.

26. BRCA mutations: is everything said? / E. López-Urrutia, V. Salazar-Rojas, L. Brito-Elías [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 173. – № 1. – P. 49-54.

27. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer / M. Moschetta, A. George, S.B. Kaye [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – P. 1449-1455.

28. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations / D.S. Tan, C. Rothermundt, K. Thomas [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 34. – P. 5530-5536.

29. BRCA1 and BRCA2 genetic testing – pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance / D.M. Eccles, G. Mitchell, A.N. Monteiro [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – P. 2057-2065.

30. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma / J.N. McAlpine, H. Porter, M. Köbel [et al.] // *Modern Pathology*. – 2012. – Vol. 25. – № 5. – P. 740-750.

31. BRCA1 and BRCA2 mutations / J.T. Casaubon, S. Kashyap, J.P. Regan [et al.]. – Текст электронный // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/> (дата обращения: 15.07.2024).

32. BRCA1/2 Mutation Types Do Not Affect Prognosis in Ovarian Cancer Patients / M. Lontos, E. Zografos, P. Zoumpourlis [et al.] // *Current Oncology*. – 2021. – Vol. 28. – № 6. – P. 4446-4456.

33. BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management / N.M. Lindor, D.E. Goldgar, S.V. Tavtigian [et al.] // *The Oncologist*. – 2013. – Vol. 18. – P. 518-524.

34. Burness, M.L. Triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers with a complete radiologic response to neoadjuvant paclitaxel: a case report / M.L. Burness, E.I. Obeid, O.I. Olopade // *Clinical breast cancer*. – 2015. – Vol. 15. – № 2. – P. e155-158.

35. Cancer Facts and Figures 2019. – Текст электронный / American Cancer Society : сайт. – 2019. – URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html> (дата обращения: 15.07.2024).

36. Cancer risk management decisions in women with BRCA1 or BRCA2 variants of uncertain significance / K. Ready, A.M. Gutierrez-Barrera, C.I. Amos [et al.] // *The Breast Journal*. – 2011. – Vol. 17. – № 2. – P. 210-212.

37. Cancer statistics review (CSR), 1975-2013: statistical summaries. – Текст электронный / Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute : сайт. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016. – URL: <https://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html> (дата обращения: 27.04.2016).

38. Cancer Statistics Review, 1975-2014. – Текст электронный / National Cancer Institute : сайт. – Bethesda, MD: NCI, 2017. – URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/ (дата обращения: 15.07.2024).

39. Cannistra, S.A. Cancer of the ovary / S.A. Cannistra // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351. – № 24. – P. 2519-2529.

40. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer

patients / P.M.L.H. Vencken, M. Kriege, D. Hoogwerf [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22. – № 6. – P. 1346-1352.

41. Chen, S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 10. – P. 1329-1333.

42. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer / J. Boyd, Y. Sonoda, M.G. Federici [et al.] // *JAMA – Journal of the American Medical Association*. – 2000. – Vol. 283. – № 17. – P. 2260-2265.

43. Cummings, M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction / M. Cummings, O. Nicolais, M. Shahin // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 988.

44. Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy / M. Sekine, T. Enomoto, M. Arai [et al.] // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 4. – Art. e46.

45. Doubeni, C.A. Diagnosis and management of ovarian cancer / C.A. Doubeni, A.R. Doubeni, A.E. Myers // *American Family Physician*. – 2016. – Vol. 93. – № 11. – P. 937-944.

46. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis / Q. Zhong, H.L. Peng, X. Zhao [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 211-220.

47. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer Patients With Different Germline BRCA1/2 Mutational Status: A Retrospective Cohort Study / M. Fu, C. Jin, S. Feng [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 11. – P. 810099.

48. Epithelial ovarian cancer / T. Arora, S. Mullangi, E.S. Vadakekut [et al.]. – Текст электронный // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567768/> (дата обращения: 15.07.2024).

49. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer / I. Vergote, A. González-Martín, I. Ray-Coquard [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 33-41.
50. Faraoni, I. Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors / I. Faraoni, G. Graziani // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 487-507.
51. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families / E. Levy-Lahad, R. Catane, S. Eisenberg [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 1997. – Vol. 60. – № 5. – P. 1059-1067.
52. Frey, M.K. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature / M.K. Frey, B. Pothuri // *Gynecologic Oncology Research and Practice*. – 2017. – Vol. 4. – Art. 4.
53. Gaba, F. Survival after interval and delayed cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer: a Global Gynaecological Oncology Surgical Outcomes Collaborative-Led Study (GO SOAR2) / F. Gaba, O. Blyuss, K. Ash // *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2025. – Vol. 35. – № 4. – P. 101650.
54. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas / K.P. Pennington, T. Walsh, M.I. Harrell [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 764-775.
55. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
56. Gupta, K.K. Ovarian cancer: screening and future directions / K.K. Gupta, V.K. Gupta, R.W. Naumann // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 195-200.

57. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer / D.M. Hyman, Q. Zhou, A. Iasonos [et al.] // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – № 15. – P. 3703-3709.
58. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer / R.A. Burger, M.F. Brady, M.A. Bookman [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 26. – P. 2473-2483.
59. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer / A. du Bois, A. Floquet, J.W. Kim [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 30. – P. 3374-3382.
60. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma / The Cancer Genome Atlas Research Network // *Nature*. – 2011. – Vol. 474. – № 7351. – P. 609-615.
61. Jelovac, D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer / D. Jelovac, D.K. Armstrong // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2011. – Vol. 61. – № 3. – P. 183-203.
62. Kang, E. The Korean hereditary breast cancer study: review and future perspectives / E. Kang, S.W. Kim // *Journal of Breast Cancer*. – 2013. – Vol. 16. – № 3. – P. 245-253.
63. Key Statistics for Ovarian Cancer. – Текст электронный / American Cancer Society : сайт. – URL: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html> (дата обращения: 05.06.2022).
64. Khalique, S. Maintenance therapy in ovarian cancer / S. Khalique, J.M. Hook, J.A. Ledermann // *Current Opinion in Oncology*. – 2014. – Vol. 26. – № 5. – P. 521-528.
65. Kroeger, P.T. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer / P.T. Kroeger Jr., R. Drapkin // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 26-34.
66. Kuroki, L. Treatment of epithelial ovarian cancer / L. Kuroki, S.R. Guntupalli // *British Medical Journal*. – 2020. – Vol. 371. – Art. m3773.

67. La Vecchia, C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors / C. La Vecchia // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2017. – Vol. 26. – № 1. – P. 55-62.
68. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 / J.M. Hall, M.K. Lee, B. Newman [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 250. – № 4988. – P. 1684-1689.
69. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 / R. Wooster, S.L. Neuhausen, J. Mangion [et al.] // *Science*. – 1994. – Vol. 265. – № 5181. – P. 2088-2090.
70. Location of Mutation in BRCA2 Gene and Survival in Patients with Ovarian Cancer / S.I. Labidi-Galy, T. Olivier, M. Rodrigues [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2018. – Vol. 24. – № 2. – P. 326-333.
71. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2 / J.R. McLaughlin, B. Rosen, J. Moody [et al.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2013. – Vol. 105. – № 2. – P. 141-148.
72. Lord, C.J. The DNA damage response and cancer therapy / C.J. Lord, A. Ashworth // *Nature*. – 2012. – Vol. 481. – № 7381. – P. 287-294.
73. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer / L. Mei, H. Chen, D.M. Wei [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 2013. – № 6. – Art. CD007414.
74. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial / C.M.K. Mathews, N. Colombo, G. Scambia [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 15. Suppl. – Abs. 5541.
75. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer / K. Moore, N. Colombo, G. Scambia [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – № 26. – P. 2495-2505.

76. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma / R. Soslow, G. Han, K. Park [et al.] // *Modern Pathology*. – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 625-636.

77. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials / I. Vergote, C. Coens, M. Nankivell [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 12. – P. 1680-1687.

78. Neoadjuvant treatment in ovarian cancer: new perspectives, new challenges / A. Nikolaidi, E. Fountzilias, F. Fostira [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 820128.

79. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial / B.J. Monk, M.P. Barretina-Ginesta, B. Pothuri [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2024. – Vol. 35. – № 11. – P. 981-992.

80. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer / A. González-Martín, B. Pothuri, I. Vergote [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 25. – P. 2391-2402.

81. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer / M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 22. – P. 2154-2164.

82. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial / I. Ray-Coquard, A. Leary, S. Pignata [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – № 8. – P. 681-692.

83. 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 / E. Pujade-Lauraine, J.A. Ledermann, F. Selle [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2017. – Vol. 18. – № 9. – P. 1274-1284.

84. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial / R.T. Penson, R.V. Valencia, D. Cibula [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 11. – P. 1164-1174.

85. Outcomes of primary surgical cytoreduction in patients with BRCA-associated high-grade serous ovarian carcinoma / D.M. Hyman, K.C. Long, E.J. Tanner [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2012. – Vol. 126. – № 2. – P. 224-228.

86. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine / S. Morand, M. Devanaboyina, H. Staats [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 12. – Art. 6532.

87. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival / N. Biglia, P. Sgandurra, V.E. Bounous [et al.] // *Ecancer medical science*. – 2016. – Vol. 10. – P. 639.

88. Ovarian cancer incidence: statistics. – Текст электронный / *Cancer Research UK : сайт*. – London: CRUK, 2017. – URL: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer> (дата обращения: 05.12.2017).

89. Ovarian Cancer: patient guide. – Текст электронный / *American Cancer Society*. – Atlanta, GA, 2014. – 56 p. – URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/ovarian-cancer.pdf> (дата обращения: 08.03.2016).

90. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology / D.K. Armstrong, R.D. Alvarez, J.N. Bakkum-Gamez [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 191-226.

91. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial / P. DiSilvestro, S. Banerjee, N. Colombo [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 3. – P. 609-617.

92. Pan, Z. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer / Z. Pan, X. Xie // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 57. – P. 97657-97670.
93. PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer / I. Ray-Coquard, P. Pautier, S. Pignata [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 25. – P. 2416-2428.
94. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I.L. Andrulis [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2012. – Vol. 21. – № 1. – P. 134-147.
95. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial / M. Markman, P.Y. Liu, S. Wilczynski [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 13. – P. 2460-2465.
96. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Vol. 128. – № 5. – P. e210-e226.
97. Prat, J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum / FIGO Committee on Gynecologic Oncology / J. Prat // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2014. – Vol. 124. – № 1. – P. 1-5.
98. Prevalence of somatic mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1 study) / E. Hahnen, K.H. Baumann, A. Heimbach [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (Suppl.). – P. 5544-5545.
99. Real-world clinical practice patterns and outcomes for advanced ovarian cancer in Spain (GEICO-42-R study) / A. Redondo, R. Girones, N. Ruiz [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2021. – Vol. 42. – № 6. – P. 1116-1123.
100. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2 / S.L. Edwards, R. Brough, C.J. Lord [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 451. – № 7182. – P. 1111-1115.

101. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / K.B. Kuchenbaecker, J.L. Hopper, D.R. Barnes [et al.] // JAMA – Journal of the American Medical Association. – 2017. – Vol. 317. – № 23. – P. 2402-2416.

102. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial / E.M. Swisher, K.K. Lin, A.M. Oza [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 75-87.

103. Schumer, S.T. Granulosa cell tumor of the ovary / S.T. Schumer, S.A. Cannistra // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21. – № 6. – P. 1180-1189.

104. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers / W. Sakai, E.M. Swisher, B.Y. Karlan [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 451. – № 7182. – P. 1116-1120.

105. Selecting patients with ovarian cancer for germline BRCA mutation testing: findings from guidelines and a systematic literature review / D.M. Eccles, J. Balmaña, J. Clune [et al.] // Advances in Therapy. – 2016. – Vol. 33. – № 2. – P. 129-150.

106. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results / S.E. Plon, D.M. Eccles, D. Easton [et al.] // Human Mutation. – 2008. – Vol. 29. – № 11. – P. 1282-1291.

107. Stewart, C. Ovarian cancer: an integrated review / C. Stewart, C. Ralyea, S. Lockwood // Seminars in Oncology Nursing. – 2019. – Vol. 35. – № 2. – P. 151-156.

108. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. – Текст электронный / National Cancer Institute : сайт. – Bethesda, MD: 2017. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (дата обращения: 23.07.2017).

109. The most efficient and effective BRCA1/2 testing strategy in epithelial ovarian cancer: Tumor-First or Germline-First? / V.M. Witjes, M.J.L. Ligtenberg, J.R. Vos [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2023. – Vol. 174. – P. 121-128.

110. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis / C. Sun, N. Li, D. Ding [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 5. – P. e95285.

111. Triple-negative breast cancer—current status and future directions / O. Gluz, C. Liedtke, N. Gottschalk [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2009. – Vol. 20. – № 12. – P. 1913-1927.

112. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer / D.S. Dizon, P.J. Sabbatini, C. Aghajanian [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2006. – Vol. 100. – № 2. – P. 417-421.

113. Two patients with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2 discovered unintentionally: a case series and discussion of BRCA testing modalities / A.M. Augustyn, N.M. Agostino, T.L. Namey [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 129. – № 2. – P. 629-634.

114. Unclassified variants in BRCA genes: guidelines for interpretation / P. Radice, S. De Summa, L. Caleca [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. i18-i23.

115. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists / B.K. Eccles, E. Copson, T. Maishman [et al.] // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – Art. 936.

116. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer / R.L. Coleman, G.F. Fleming, M.F. Brady [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 25. – P. 2403-2415.

117. Weaver, B.A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells / B.A. Weaver // *Molecular Biology of the Cell*. – 2014. – Vol. 25. – № 18. – P. 2677-2681.

118. Yoshida, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis / R. Yoshida // *Breast Cancer*. – 2021. – Vol. 28. – № 6. – P. 1167-1180.