

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-44-51>

Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы

Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Х.Б. Котив^{1,3}, И.В. Берлев^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Христина Богдановна Котив kotiv.onc@gmail.com

Проанализированы данные литературы об особенностях течения и терапевтических подходах у пациенток с BRCA-ассоциированными карциномами яичника. Консенсусом ESMO–ESGO подчеркнута значимость определения статуса BRCA1/2 при планировании всей лечебной стратегии. BRCA-ассоциированные карциномы существенно отличаются от спорадических форм по характеру клинического течения, особенностям ответа на системную терапию, спектру используемых лекарственных препаратов, механизмам развития химиорезистентности, прогнозу заболевания. Для данной категории пациенток необходимы новые лечебные подходы с разработкой тактики преодоления химиорезистентности и модификацией всей программы комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак яичников, BRCA1, BRCA2, химиорезистентность, химиотерапия

Для цитирования: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б. и др. Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):44–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-44-51>

Features and complexity of treatment of BRCA-associated ovarian cancer, chronic disease: literature review

T. V. Gorodnova¹, A. P. Sokolenko^{1,2}, Kh. B. Kotiv^{1,3}, I. V. Berlev^{1,3}, E. N. Imyanitov^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Khristina Bogdanovna Kotiv kotiv.onc@gmail.com

We analyzed literature data on the peculiarities of the clinical manifestation and therapeutic approaches of BRCA-associated ovarian carcinomas. The ESMO–ESGO consensus emphasised the importance of determining BRCA1/2 status in ovarian cancer patients for planning the entire treatment strategy. BRCA-associated carcinomas differ significantly from sporadic forms in terms of clinical course, response to systemic therapy, spectrum of drugs which are used for treatment, mechanisms of chemoresistance development, and prognosis. This category of patients needs new therapeutic approaches, including the development of tactics to overcome chemoresistance and modification of the entire combined treatment programme.

Keywords: ovarian cancer, BRCA1, BRCA2, chemoresistance, chemotherapy

For citation: Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B. et al. Features and complexity of treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer, chronic disease: literature review. *Opukhohi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):44–51. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-44-51>

Введение

Рак яичника (РЯ) – крайне агрессивное, опасное для жизни заболевание. Большинство случаев РЯ диагностируются на поздних стадиях, что представляет собой серьезную проблему для лечения заболевания.

Несмотря на очень высокую степень изученности РЯ в целом, представления о клинических и молекулярно-биологических особенностях различных подтипов карцином яичника носят преимущественно теоретический характер. В частности, *BRCA*-ассоциированный РЯ существенно отличается клиническим течением, характеристиками ответа на системную терапию, а также спектром используемых лекарственных препаратов. Однако в настоящее время наиболее эффективная программа комбинированного лечения для данного типа опухоли не определена.

Цель настоящей работы – проанализировать наиболее значимые публикации по клиническим особенностям *BRCA*-ассоциированного РЯ и отметить новые подходы к терапии данного типа карцином.

Скрининг, обследование, генетическое тестирование

Рак яичника (РЯ) – крайне агрессивная опухоль. Это заболевание занимает 4-е место в структуре смертности от рака у женщин в мире [1]. Начальный опухолевый процесс в яичниках/маточных трубах обычно не может быть достоверно обнаружен обычными диагностическими методами и не вызывает значимых симптомов [2, 3]. Было показано, что скрининг РЯ у женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* неэффективен, поэтому профилактическая сальпингоофорэктомия настоятельно рекомендуется в качестве действенного профилактического мероприятия [4, 5].

Примерно 10 % sporadических опухолей и около 46 % случаев РЯ с отягощенным семейным онкологическим анамнезом связаны с носительством патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [6]. По данным ресурса Breast Cancer Information Core, в настоящее время обнаружено 3500 патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* [7]. Частота и спектр патогенных аллелей варьируют в различных географических регионах. В Российской Федерации проживает более 190 народностей, и для каждой этнической группы характерна персистенция определенных патогенных вариантов. С помощью высокопроизводительного секвенирования выявлены повторяющиеся варианты у татарских, тувинских, чеченских и бурятских больных [8–11]. Знания об этноспецифических повторяющихся мута-

циях позволяют существенно снизить стоимость обследования [11].

Консенсусом ESMO–ESGO была подчеркнута значимость определения статуса *BRCA1/2* у пациенток с РЯ при планировании всей лечебной стратегии [12]. В ряде работ продемонстрировано, что для больных *BRCA*-ассоциированным РЯ характерна более выраженная распространенность опухолевого процесса [13–18]. У таких пациенток на момент установления диагноза определяется большее опухолевое поражение брюшины и забрюшинных лимфатических узлов [18, 19]. Кроме того, у больных с наследственными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* отмечаются высокая частота развития висцеральных метастазов и более высокий риск метастазирования в головной мозг [15, 18, 20–22]. Эти данные расширяют понимание биологических особенностей *BRCA*-дефицитных карцином и указывают на целесообразность проведения расширенного генетического тестирования больных с висцеральными метастазами, а также дополнительного инструментального обследования (магнитно-резонансная томография головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, остеосцинтиграфия) пациенток с *BRCA*-ассоциированными новообразованиями.

Планирование комбинированного лечения

Наличие отдаленных метастазов, высокий индекс перитонеального канцероматоза, часто с наличием висцерального поражения, являются показаниями для назначения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в качестве первого этапа комбинированного лечения. В настоящее время оптимальные критерии отбора пациенток для первичной циторедукции еще окончательно не сформулированы, однако представляется очевидным, что в группе *BRCA*-ассоциированных карцином эффективность раннего начала системной химиотерапии будет наибольшей [18, 23]. В ретроспективном исследовании Т. Gorodnova и соавт. продолжительность бесплатинового интервала у пациенток с наследственными мутациями *BRCA1/2* была сходной в группе НАХТ и группе первичной циторедуктивной операции (13,1 и 16,7 мес соответственно). При этом в группе sporadического РЯ преимущество оставалось за первичным хирургическим лечением: 5,1 мес против 20,7 мес [18]. Таким образом, в случаях, когда вероятность достижения полной циторедукции при первичной операции не определена и/или риски, связанные с обширным хирургическим вмешательством,

выше средних, наличие мутации *BRCA1* или *BRCA2* может быть дополнительным аргументом в пользу назначения НАХТ.

В настоящее время не установлены и критерии отбора больных для повторной циторедуктивной операции при рецидиве заболевания. В некоторых исследованиях вторичная циторедукция приводила к повышению выживаемости без прогрессирования, однако никакого улучшения общей выживаемости не было продемонстрировано [24, 25]. Статус *BRCA1/2* не влиял на исход вторичной циторедуктивной операции и не учитывался при прогнозировании оптимальной циторедукции [21, 24–28]. Ранее было показано, что анатомическая локализация и характер рецидива РЯ отличаются у пациенток с мутациями *BRCA1/2* и без таких мутаций [18]. У больных *BRCA*-ассоциированным РЯ рецидив чаще возникает в виде единичного опухолевого очага, который потенциально может быть удален хирургически [18].

Чувствительность *BRCA*-ассоциированного рака яичников к цитостатикам

Развитие РЯ у носительниц мутаций *BRCA1/2* сопровождается потерей 2-го аллеля в опухоли (потеря гетерозиготности, loss-of-heterozygosity (LOH)) [17, 29–31]. Кроме того, значительная часть серозных карцином яичников высокой степени злокачественности имеют соматическую инактивацию *BRCA1/2*, что делает их фенотипически сходными с наследственными опухолями; это явление называется *BRCAness*. Инактивация функции гена *BRCA* приводит к недостаточности восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Это лежит в основе выраженной чувствительности *BRCA*-ассоциированного РЯ и опухолей с фенотипом *BRCAness* к терапии алкилирующими препаратами (препараты платины, митомицин) и ингибиторами PARP [32, 33]. Благодаря высокой чувствительности к ДНК-повреждающим препаратам в целом и платиносодержащей терапии в частности результаты лечения наследственных карцином в целом лучше, чем результаты терапии спорадических опухолей [15, 16, 34, 35].

Механизм ДНК-повреждающего действия платины заключается в образовании внутри- и межнитевых сшивок [36, 37]. Нарушения в системе репарации из-за дефицита функции генов *BRCA1* и *BRCA2* приводят к аккумулярованию повреждений в клетке и запускают апоптоз [13].

Механизм действия паклитаксела заключается в стабилизации микротрубочек и остановке клеточного цикла. Считается, что для запуска апоптоза, инициированного повреждением веретена деления, необходима сохранная функция *BRCA1*, поэтому в *BRCA1*-дефицитных клетках эффективность таксанов снижена [18, 38].

Еще одним перспективным *BRCA*-специфическим цитостатиком является митомицин С. В проспективных исследованиях было убедительно продемонстрировано, что для *BRCA*-ассоциированного РЯ характерна высокая эффективность сочетанного применения цисплатина и митомицина С [39–41]. Так, после проведенной НАХТ объективный клинический ответ в группе *BRCA*-ассоциированного РЯ зарегистрирован у 75 % пациенток, с выраженным регрессом проявлений перитонеального канцероматоза и развитием полного патоморфологического ответа в 17 % случаев [42]. Использование комбинации митомицина С и цисплатина также достоверно увеличивало продолжительность периода без прогрессирования [42].

BRCA1- и *BRCA2*-ассоциированный рак яичников

Клинические эффекты мутаций *BRCA1* и *BRCA2* обычно анализируются вместе. Однако становится все более очевидным, что у больных РЯ – носительниц мутаций *BRCA2* результаты лечения гораздо лучше [42]. Различные прогностические эффекты мутаций *BRCA2* и *BRCA1*, вероятно, связаны с различной ролью генов *BRCA1* и *BRCA2* в процессах поддержания геномной стабильности [43, 44]. В 3 крупных исследованиях подчеркивается лучшая выживаемость пациенток – носительниц мутаций *BRCA2* в сравнении с женщинами с мутациями *BRCA1* [45, 46]. Вероятно, это связано с лучшим ответом на химиотерапию [42, 44].

Приобретенная химиорезистентность *BRCA*-ассоциированного рака яичников

Развитие химиорезистентности – одно из самых неблагоприятных, но неизбежных событий при лечении РЯ. У больных *BRCA*-ассоциированным РЯ развитие приобретенной резистентности к препаратам платины часто включает восстановление функции генов *BRCA1/2* посредством вторичной внутриопухолевой мутации [44–48]. Ряд исследований показали, что вторичные мутации *BRCA1/2* являются наиболее воспроизводимым механизмом приобретения лекарственной устойчивости. Действительно, такие мутации наблюдались как в экспериментах с клеточными линиями, так и в образцах опухолей, полученных от пациенток после проведенной платиносодержащей химиотерапии [49]. Кроме того, в карциномах, подвергающихся системной платиносодержащей терапии, может происходить так называемая реверсия LOH: если в первичной опухоли нормальный аллель утрачен, в остаточной (резидуальной) опухолевой ткани гетерозиготный статус *BRCA1* восстанавливается, и основная масса сохранившихся неопластических клеток становится резистентной к препаратам платины [32].

В клинической практике резистентность и/или чувствительность к препаратам платины определяется,

как правило, ретроспективно — на основании продолжительности бесплатинового интервала [12, 50]. Однако возникновение и/или селекция устойчивых опухолевых клонов может происходить уже в процессе НАХТ [51, 52]. Современная концепция лекарственной терапии РЯ предполагает, что при хорошем клиническом ответе на НАХТ адьювантную химиотерапию продолжают по той же схеме [12]. Однако если в *BRCA*-ассоциированных опухолях в ходе проведения НАХТ происходит быстрое восстановление функции соответствующих генов, резидуальные опухолевые клетки могут утратить чувствительность к *BRCA*-специфическим препаратам в процессе послеоперационной химиотерапии [53]. Это приводит к неудовлетворительным результатам лечения в целом. Поэтому необходимы быстрые и надежные *in vitro* тесты для своевременного мониторинга развития платинорезистентности с целью модификации терапии в процессе лечения [53, 54].

Молекулярные механизмы резистентности к платиносодержащей химиотерапии и терапии PARP-ингибиторами во многом сходны [55, 56]. Уже есть клинические данные о том, что применение ингибиторов PARP существенно снижает эффективность последующей платиносодержащей химиотерапии [57, 58].

Какой же цитостатик является наиболее подходящим при наличии в опухоли субпопуляции клеток, резистентных к препаратам платины? Наиболее удачным вариантом представляется химиотерапия с использованием антрациклинов. В нескольких исследованиях продемонстрированы хорошие результаты лечения резистентных к препаратам платины случаев рецидива пегилированным доксорубицином [59–61]. Перспективным представляется подход к модификации химиотерапии в послеоперационном периоде на основе ЛОН-теста *BRCA1* с применением бесплатиновой схемы доксорубицин + паклитаксел [41, 62].

Концепция хронической болезни

Высокая химиочувствительность *BRCA*-ассоциированных новообразований позволяет рассматривать этот подтип карцином как особое заболевание, которое хотя и неизлечимо, но объективно является терапевтически длительно контролируемым [15, 16, 34, 35, 63]. Представляется, что лечебная стратегия для таких больных должна быть разработана так, чтобы в равной степени уделять внимание как продолжительности, так и качеству жизни. Принимая во внимание быстрое развитие платинорезистентности в процессе первой линии химиотерапии и сходство механизмов устойчивости к платиносодержащей химиотерапии и терапии PARP-ингибиторами [53, 55, 56], трудно предвидеть значительный прогресс в лечении *BRCA*-ассоциированного РЯ без разработки новой программы лечения.

Кинетика опухолевого роста предполагает, что оставшиеся после окончания комбинированного

лечения микрометастазы могут в дальнейшем приобретать новые онкогенные функции и ускорять пролиферацию в отсутствие химиотерапевтического давления. В *BRCA*-ассоциированных карциномах доказана высокая частота «транквирующих» мутаций *TP53* — такие мутации приводят к инактивации апоптоза и избеганию гибели опухолевых клеток с дефектами гомологичной репарации [64]. В исследовании А. Sokolenko и соавт. было продемонстрировано прогностическое значение такого типа мутации *TP53*. В частности, миссенс-мутации R175H наблюдались только в неблагоприятной клинической группе [65]. Следовательно, пациентки с наличием миссенс-мутаций *TP53* — пациентки группы плохого прогноза, требующие эскалации системного лечения. Поэтому традиционный взгляд на достаточный цитостатический эффект адьювантной химиотерапии как на завершающий этап комбинированного лечения в настоящее время заслуживает переоценки. Перспективной стратегией лечения можно рассматривать концепцию лечения РЯ как хронического заболевания с продолжением терапии после завершения программы комбинированного лечения в группе плохого прогноза.

Одним из вариантов поддерживающей терапии является метромная химиотерапия — хроническое назначение химиотерапии с низкой, нетоксичной дозой. Успех применения данного режима был продемонстрирован в ряде исследований при лечении РЯ, в том числе *BRCA*-ассоциированного [66–68]. Одним из возможных механизмов противоопухолевого действия циклофосфида являются его иммуномодулирующие свойства [69, 70]. Опухоли с миссенс-мутацией в гене *p53* могут стимулировать иммунное микроокружение и формировать воспалительную инфильтрацию как неоплазмы, вероятно, за счет нарушения иммунной регуляции вследствие новых gain-of-function эффектов [71].

Заключение

Примерно 10 % спорадических опухолей и около 46 % случаев РЯ с отягощенным семейным онкологическим анамнезом связаны с носительством патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В ряде работ продемонстрировано, что для больных РЯ — носительниц мутаций в генах *BRCA* характерны агрессивное течение заболевания, большое опухолевое поражение брюшины, забрюшинных лимфатических узлов, более высокая частота висцеральных метастазов, в том числе в головной мозг. Эти данные расширяют понимание биологических особенностей *BRCA*-дефицитных карцином и указывают на целесообразность проведения расширенного генетического тестирования больных с висцеральными метастазами, а также дополнительного инструментального обследования (магнитно-резонансная томография головного мозга,

позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, остеосцинтиграфия) пациенток с *BRCA*-ассоциированными новообразованиями.

Наличие отдаленных метастазов, высокий индекс перитонеального канцероматоза являются основаниями для назначения НАХТ у данной категории больных. В отличие от спорадического РЯ, при *BRCA*-ассоциированном РЯ очередность выполнения циторедукции (первичная или интервальная) не оказывает влияния на продолжительность бесплатинового интервала.

Различные прогностические эффекты мутаций *BRCA2* и *BRCA1*, вероятно, связаны с различной ролью *BRCA1* и *BRCA2* в процессах поддержания геномной стабильности. В 3 крупных исследованиях подчеркивается лучшая выживаемость пациенток — носительниц мутаций *BRCA2* в сравнении с женщинами с мутациями *BRCA1*.

BRCA-ассоциированный РЯ характеризуется уникальной чувствительностью к ряду химиопрепаратов. Однако «реверсия» ЛОН-статуса в опухоли является одним из механизмов развития платинорезистентности. В *BRCA*-ассоциированных карциномах доказана высокая частота «транквирующих» мутаций *TP53* — такие мутации приводят к инактивации апоптоза и избеганию гибели опухолевых клеток с дефектами гомологичной репарации. Высокая химиочувствительность *BRCA*-ассоциированных новообразований позволяет рассматривать этот подтип карцином как особое заболевание, которое хотя и неизлечимо, но объективно является терапевтически длительно контролируемым.

Таким образом, больные *BRCA*-ассоциированным РЯ составляют особую категорию пациенток, для которых необходимы новые лечебные подходы с разработкой тактики преодоления химиорезистентности и модификацией всей программы комбинированного лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C. et al. Ovarian cancer. *Lancet* 2014;384:1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7
2. Sundar S., Neal R.D., Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ* 2015;351:h4443. DOI: 10.1136/bmj.h4443
3. Matulonis U.A., Sood A.K., Fallowfield L. et al. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61
4. Van der Velde N.M., Mourits M.J., Arts H.J. et al. Time to stop ovarian cancer screening in *BRCA1/2* mutation carriers? *Int J Cancer* 2009;124:919–23. DOI: 10.1002/ijc.24038
5. Hartmann L.C., Lindor N.M. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:454–68. DOI: 10.1056/NEJMra1503523
6. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B. et al. Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21,401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53(7):465–71. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103672
7. NHGRI: Breast Cancer Information Core. Available at: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>.
8. Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В. и др. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):102–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108
Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panferova E.V. et al. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108
9. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Шигапова Л.Х. и др. Гены *BRCA1* и *BRCA2*: популяционные особенности развития рака молочной железы у татарских женщин. *Медицинская генетика* 2016;15(10):50–2.
Brovkina O.I., Gordiev M.G., Shigapova L.H. et al. *BRCA1* and *BRCA2* genes: population features of the development of breast cancer in Tatar women. *Meditinskaya genetika = Med Genetics* 2016;15(10):50–2. (In Russ.).
10. Bogdanova N.V., Antonenkova N.N., Rogov Y.I. et al. High frequency and allele-specific differences of *BRCA1* founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. *Clin Genet* 2010;78(4):364–72. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x
11. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R. et al. Ethnicity-specific *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat* 2024;203(2):307–15. DOI: 10.1007/s10549-023-07135-3
12. Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
13. Quinn J.E., Kennedy R., Mullan P. et al. *BRCA1* functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003;63(19):6221–8.
14. Martin L.P., Hamilton T.C., Schilder R.J. Platinum resistance: The role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1291–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2238
15. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2654–63. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545
16. Tan D.S.P., Yap T., Hutka M. et al. Implications of *BRCA1* and *BRCA2* mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur Cancer* 2013;49(6):1246–53. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.016
17. Tan D.S.P., Kaye S.B. Chemotherapy for patients with *BRCA1* and *BRCA2*-mutated ovarian cancer: Same or different? *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2015;35:114–21. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.114
18. Gorodnova T., Sokolenko A., Ni V. et al. *BRCA1*-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(4):779–86.
19. Reyes M.C., Arnold A.G., Kauff N.D. et al. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with *BRCA* deficiency. *Mod Pathol* 2014;27:1405. DOI: 10.1038/modpathol.2013.237
20. Petrillo M., Marchetti C., De Leo R. et al. *BRCA* mutational status, initial disease presentation, and clinical outcome in high-grade

- serous advanced ovarian cancer: A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:334.e331–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.036
21. Gourley C., Michie C.O., Roxburgh P. et al. Increased incidence of visceral metastases in Scottish patients with *BRCA1/2*-defective ovarian cancer: An extension of the ovarian BRCAness phenotype. *JCO* 2010;28:2505–11. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1082
22. Ratner E., Bala M., Louie-Ga M. et al. Increased risk of brain metastases in ovarian cancer patients with *BRCA* mutations. *Gynecol Oncol* 2019;153:568–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.004
23. Fagotti A., Ferrandina M.G., Vizzielli G. et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1657–64. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640
24. Harter P., Sehouli J., Vergote I. et al. DESKTOP III Investigators. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2021;385(23):2123–31. DOI: 10.1056/NEJMoa2103294. Erratum in: *N Engl J Med* 2022;386(7):704. DOI: 10.1056/NEJMx220002
25. Coleman R.L., Spirtos N.M., Enserro D. et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(20):1929–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1902626
26. Climent M.T., Serra A., Lluca M., Lluca A. Surgery in recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3470. DOI: 10.3390/cancers15133470
27. Harter P., Sehouli J., Reuss A. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):289–95. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd
28. Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933–9. DOI: 10.1002/cncr.21845
29. Roy R., Chun J., Powell S.N. *BRCA1* and *BRCA2*: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011;12(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181
30. Yoshida K., Miki Y. Role of *BRCA1* and *BRCA2* as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 2004;95(11):866–71. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x
31. Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P. et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol* 2023;14(2):40–68. DOI: 10.5306/wjco.v14.i2.40
32. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line *BRCA* mutation. *Cancer Lett* 2015;369(2):363–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.028
33. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины». Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547>. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer”. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547>. (In Russ.).
34. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307(4):382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20
35. Sun C., Li N., Ding D. et al. The role of *BRCA* status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(5):e95285. DOI: 10.1371/journal.pone.0095285
36. Martin L.P., Hamilton T.C., Schilder R.J. Platinum resistance: The role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1291–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2238
37. Siddik Z.H. Cisplatin: Mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003;22(47):7265–79. DOI: 10.1038/sj.onc.1206933
38. Quinn J.E., James C.R., Stewart G.E. et al. *BRCA1* mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7413–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1083
39. Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O. et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with cisplatin plus mitomycin c in *BRCA1*-mutated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(8):1498–506. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001352
40. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kondratiev S.V. et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent *BRCA1*-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs* 2023;38(6):1872–8. DOI: 10.1007/s10637-020-00965-8
41. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv K.B. et al. Neoadjuvant therapy of *BRCA1*-driven ovarian cancer by combination of cisplatin, mitomycin C and doxorubicin. *Hered Cancer Clin Pract* 2021;19(1):14. DOI: 10.1186/s13053-021-00173-2
42. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б. и др. Перспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митоминцин С и цисплатин» (МР) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространенным *BRCA1/2*-ассоциированным раком яичника (NCT04747717). *Вопросы онкологии* 2022;68(5):628–38. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-628-638
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B. et al. Prospective randomized study evaluating the effectiveness of mitomycin C and cisplatin (MP) regimen in comparison with standard first-line chemotherapy in patients with advanced *BRCA1/2*-associated ovarian cancer (NCT04747717). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(5):628–38. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-628-638
43. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
44. Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306(14):1557–65. DOI: 10.1001/jama.2011.1456. Erratum in: *JAMA* 2012;307(4):363.
45. Ovejero-Sánchez M., González-Sarmiento R., Herrero A.B. DNA damage response alterations in ovarian cancer: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):448. DOI: 10.3390/cancers15020448
46. Hyman D.M., Zhou Q., Iasonos A. et al. Improved survival for *BRCA2*-associated serous ovarian cancer compared with both *BRCA*-negative and *BRCA1*-associated serous ovarian cancer. *Cancer* 2012;118(15):3703–9. DOI: 10.1002/cncr.26655
47. Sazonova E.V., Kopeina G.S., Imyanitov E.N., Zhivotovsky B. Platinum drugs and taxanes: Can we overcome resistance? *Cell Death Discov* 2021;7(1):155. DOI: 10.1038/s41420-021-00554-5
48. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2
49. Pettitt S.J., Frankum J.R., Punta M. et al. Clinical *BRCA1/2* reversion analysis identifies hotspot mutations and predicted neoantigens associated with therapy resistance. *Cancer Discov* 2020;10:1475–88. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1485
50. Markman M., Rothman R., Hakes T. et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389–93. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.389
51. Lord C.J., Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting *BRCA*-mutant cancers. *Nat Med* 2013;19(11):1381–8. DOI: 10.1038/nm.3369
52. Sokolenko A., Bizin I., Preobrazhenskaya E. et al. Molecular profiles of *BRCA1*-associated ovarian cancer treated by platinum-

- based therapy: Analysis of primary, residual and relapsed tumors. *Int J Cancer* 2020;146:1879–88.
53. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O. et al. Rapid selection of *BRCA1*-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in *BRCA1* mutation carriers. *Cancer Lett* 2017;397:127–32. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.036
 54. Sokolenko A.P., Bizin I.V., Preobrazhenskaya E.V. et al. Molecular profiles of *BRCA1*-associated ovarian cancer treated by platinum-based therapy: Analysis of primary, residual and relapsed tumors. *Int J Cancer* 2020;146:1879–88. DOI: 10.1002/ijc.32776
 55. Klotz D.M., Wimberger P. Overcoming PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: What are the most promising strategies? *Arch Gynecol Obstet* 2020;302:1087–102. DOI: 10.1007/s00404-020-05677-1
 56. Jiang X., Li X., Li W et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med* 2019;23:2303–13. DOI: 10.1111/jcmm.14133
 57. Frenel J.S., Kim J.W., Aryal N. et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with *BRCA1/2*-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib *versus* placebo maintenance: Post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Ann Oncol* 2022;33(10):1021–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.011
 58. Cecere S.C., Giannone G., Salutati V. et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with *BRCA1/2* mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. *Gynecol Oncol* 2020;156:38–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.011
 59. Suprasert P., Manopunya M., Cheewakriangkrai C. Outcomes with single agent LIPO-DOX in platinum-resistant ovarian and fallopian tube cancers and primary peritoneal adenocarcinoma – Chiang Mai University Hospital experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(3):1145–8. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1145
 60. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312–22. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.14.3312
 61. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U. et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:372–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9215
 62. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б. и др. Платинорезистентность после неoadъювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии* 2024;70(1):82–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87
Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B. et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2024;70(1):82–8. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87
 63. Markman M. Why study third-, fourth-, fifth-, ...line chemotherapy of ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001;83(3):449–50. DOI: 10.1006/gyno.2001.6458
 64. Holstege H., Joosse S.A., van Oostrom C.T. et al. High incidence of protein-truncating TP53 mutations in *BRCA1*-related breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(8):3625–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3426
 65. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V. et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;88(3):439–50. DOI: 10.5306/wjco.v14.i2.40
 66. El-Husseiny Kh., Motawei H., Sayed Ali M. Continuous low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate as maintenance therapy in patients with advanced ovarian carcinoma after complete clinical response to platinum and paclitaxel chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(3):437–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000647
 67. Чубенко В.А., Загорская Л.А., Чубенко В.С. и др. Метроническая терапия: место в лечении злокачественных опухолей. *Практическая онкология* 2019;20(4):289–98. DOI: 10.31917/2004289
Chubenko V.A., Zagorskaya L.A., Chubenko V.S. et al. Metronomic therapy: place in the treatment of malignant tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2019;20(4):289–98. (In Russ.). DOI: 10.31917/2004289
 68. Spiliopoulou P., Hinsley S., McNeish I.A. et al. Metronomic oral cyclophosphamide in relapsed ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(7):1037–44. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002467
 69. Motoyoshi Y., Kaminoda K., Saitoh O. et al. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep* 2006;16(1):141–6.
 70. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E. et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(5):641–8. DOI: 10.1007/s00262-006-0225-8
 71. Соколенко А., Иванцов А., Городнова Т. и др. Иммунное микроокружение в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неoadъювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(1):74–81. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81
Sokolenko A., Ivantsov A., Gorodnova T. et al. Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular characteristics and response to standard neoadjuvant therapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(1):74–81. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81

Вклад авторов

Т.В. Городнова, А.П. Соколенко: разработка концепции научной работы, чистовой вариант статьи;
Х.Б. Котив: дизайн статьи, разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;
И.В. Берлев, Е.Н. Имянитов: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko: development of the concept of scientific work, final version of the article;
Kh.B. Kotiv: article design, development of the concept of scientific work, drafting of the article;
I.V. Berlev, E.N. Imyanov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Городнова / T.V. Gorodnova: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>

А.П. Соколенко / A.P. Sokolenko: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>

Х.Б. Котив / Kh.B. Kotiv: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-75-10062.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 19-75-10062.