

Особенности клинического течения и лечения наследственных форм рака молочной железы и рака яичников

В.В. Семиглазов^{1,2}, А.Э. Протасова³, Г.К. Каликеев¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Владислав Владимирович Семиглазов oncology.spbgmu@mail.ru

В статье освещены проблемы современного хирургического и системного лечения больных с наследственными (в том числе ассоциированными с мутациями генов BRCA1/2) формами рака молочной железы и яичника. Рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей клинического течения первично-множественных опухолей, а также их чувствительности к цитостатической и таргетной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичника, первично-множественные опухоли, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PARP-ингибиторы

Для цитирования: Семиглазов В.В., Протасова А.Э., Каликеев Г.К. Особенности клинического течения и лечения наследственных форм рака молочной железы и рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):54–65.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-54-65



Hereditary breast cancer and ovarian cancer: clinical course and treatment

V.V. Semiglazov^{1,2}, A.E. Protasova³, G.K. Kalikeev¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia

This article analyzes current problems associated with surgical and systemic treatment for hereditary breast and ovarian cancers (including those associated with BRCA1/2 gene mutations). We discuss the issues related to clinical course of multiple primary tumors and their sensitivity to cytostatic and targeted therapy.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, multiple primary tumors, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PARP inhibitors

For citation: Semiglazov V.V., Protasova A.E., Kalikeev G.K. Hereditary breast cancer and ovarian cancer: clinical course and treatment. Opuholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):54–65. (In Russ.).

Введение

В структуре онкологической заболеваемости женского населения опухоли органов репродуктивной системы, в том числе молочной железы, по-прежнему занимают 1-е место во многих странах мира. В Российской Федерации заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) составляет 20,9 % от всех случаев злокачественных опухолей у женщин [1]. Удельный вес основных злокачественных опухолей женской половой сферы (инвазивный рак шейки матки, рак эндометрия

и рак яичника (РЯ)) – 18,2 %. РЯ в структуре онкогинекологической заболеваемости находится на 3-м месте, уступая раку эндометрия и раку шейки матки, однако по показателям смертности РЯ лидирует. Ежегодно в мире регистрируются свыше 1 млн случаев РМЖ и 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичника и 101 тыс. смертей от них, в России – 14,0 и 7,6 тыс. соответственно [1]. В последние годы отмечена тенденция к снижению показателей смертности в РФ при РМЖ, в то время как при РЯ

летальность остается высокой и занимает 1-е место среди всех злокачественных опухолей женской половой сферы.

В ряде стран Западной Европы, Северной Америки, а в последние годы и в Российской Федерации достигнуты существенные успехи в ранней диагностике и эффективном лечении РМЖ, обеспечивающие снижение смертности от этого заболевания [1]. Углубленное изучение биологических особенностей РМЖ, в том числе открытие значения клеточных факторов роста и мутаций генов в канцерогенезе, позволило найти точки приложения для системного воздействия на опухоль и объяснить связь РМЖ с другими онкологическими и неонкологическими заболеваниями. В частности, доказано, что мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* являются предикторами повышенного риска развития целого ряда злокачественных опухолей, среди которых 1-е место занимают первично-множественные опухоли молочной железы и яичника. По данным метаанализа А. Valachis и соавт. [2], риск развития РМЖ в возрастной группе до 70 лет при мутации *BRCA1* и *BRCA2* составляет 57 % (41–66 %) и 49 % (40–57 %) соответственно, а риск развития РЯ – 40 % (35–46 %) и 18 % (13–23 %) соответственно. Кроме того, в патогенезе этих опухолей существенную роль играет повышенная активность гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к росту уровня пролактина, кортизола и хронической относительной гиперэстрогемии. Особое значение в возникновении опухолей органов репродуктивной системы, в том числе первично-множественных опухолей (РМЖ + РЯ), придают генотоксическому эффекту метаболитов эстрадиола, в том числе при нарушении их соотношения [3].

Таким образом, гормонально-метаболическая и молекулярно-генетическая взаимосвязь органов репродуктивной системы объясняет нередкое сочетание синхронных и/или метакронных опухолей молочной железы и органов половой сферы.

Роль геномных нарушений в генезе опухолей репродуктивной системы

Повышенный риск развития злокачественных опухолей может быть обусловлен мутацией генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла или регуляцию механизмов репарации ДНК. Наиболее известный наследственный раковый синдром включает синдром РМЖ и РЯ при мутации генов *BRCA1/2*. Кроме того, с повышенным риском развития РМЖ и других опухолей коррелируют мутации генов *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* и *NBN*, тогда как мутация таких генов, как *BRIP1*, *RAD51C* и *RAD51D*, ассоциирована с повышенным риском развития РЯ.

В клинической практике в подавляющем большинстве случаев встречаются спорадические формы РМЖ

и РЯ. Однако в 5–10 % случаев злокачественных опухолей молочной железы и до 24 % случаев РЯ подтверждается наследственная природа заболевания. При РМЖ наиболее вероятным патогенетическим фактором развития опухоли является мутация генов высокой пенетрантности *BRCA1/2*. Кроме того, клинически важное значение в патогенезе РМЖ, как указано выше, имеют гены *CHEK2*, *PALB2* и *ATM*.

При РЯ мутация генов *BRCA1/2* регистрируется в 10–15 % случаев, что составляет примерно 40 % от всех наследственных форм данного заболевания. Немаловажную роль в канцерогенезе играют и другие гены: *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ARID1A*, *PIK3A*, *PTEN*, *p53*.

Кроме мутаций ключевых генов, задействованных в патогенезе РМЖ и РЯ, существуют и другие единые механизмы развития данных новообразований. Эпидемиологические и клинические исследования подтвердили роль эстрогенов в канцерогенезе как РМЖ, так и РЯ, хотя точный механизм их иницирующего влияния пока не совсем ясен. Посредством активации рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER) реализуется повышение пролиферации клеток и торможение апоптоза в пределах ткани молочной железы, яичников и фаллопиевых труб. Эстрогены вызывают как геномные, так и негеномные эффекты за счет их взаимодействия с 1 из 2 рецепторов: ERα или ERβ. Активация ERα ведет к усилению клеточной пролиферации, в то время как ERβ обладают антипролиферативным эффектом [4, 5]. В молочной железе, яичниках и фаллопиевых трубах высокая экспрессия ERα и относительная потеря ERβ является одним из звеньев канцерогенеза [6, 7]. В пределах клеточного ядра связь эстрогенов с ERα ведет к транскрипционной активации множества протоонкогенов, включая *c-fos*, *c-myc*, *HER2/neu*, а также циклинов, регулирующих клеточный цикл, и факторов роста. Вне зависимости от активации ER в процессе метаболизма эстрогенов происходит генерация свободных радикалов, которые выступают в качестве мутагенов, реализуя генотоксический эффект [4, 6].

Патоморфологические особенности наследственных опухолей репродуктивной системы

При мутации *BRCA1* наиболее часто (70 %) встречается неспецифицированный базальноподобный РМЖ высокой степени злокачественности, который в 80 % случаев является трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ). Кроме того, нередко данная мутация сопровождает метапластическую карциному. Несколько иные биологические параметры характерны для *BRCA2*-ассоциированного РМЖ. Эта группа по своим характеристикам стоит ближе к спорадическому раку и отличается высокой частотой люминальных форм с преобладанием люминального А подтипа. При мутации *BRCA2* ТНРМЖ встречается лишь в 13–16 % случаев, а примерно в 77 % регистрируется экспрессия ER.

Лобулярный рак очень часто сопровождается мутацией *BRCA2* и также нередко экспрессирует ER.

Эпителиальные опухоли яичников занимают 90 % от всех первичных злокачественных овариальных опухолей. Выделяют 2 типа РЯ. Первый тип включает опухоли низкой степени злокачественности, которые преимущественно имеют индолентное течение и характеризуются наличием мутации ряда генов (*KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *ARID1A*, *PPP2R1A*). При 2-м типе чаще выявляют мутации генов *p53* и *BRCA1/2*. Для 2-го типа РЯ характерно агрессивное клиническое течение, преобладают эпителиальные опухоли (прежде всего серозные карциномы) высокой степени злокачественности, в том числе недифференцированные формы.

Влияние мутации *BRCA1/2* на прогноз

Серия исследований показала, что наследственный характер возникновения первично-множественных опухолей молочной железы и яичников отражается на клиническом течении заболевания, прогнозе и чувствительности к системному лечению.

При РМЖ получены противоречивые результаты. В основном указывается, что при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ чаще встречается трижды негативный подтип опухоли, что ухудшает прогноз заболевания [8–10]. В меньшей степени на прогноз влияет мутация *BRCA2*, которая чаще сопровождает ER/PR-положительные опухоли [11]. Однако в исследовании L. Cortesi и соавт. [12] не выявлено негативного влияния носительства мутации *BRCA1* на отдаленные результаты лечения, а в работе L. Tryggvadottir и соавт. [13] зарегистрировано достоверное ухудшение прогноза при наличии мутации *BRCA2*. Тем не менее, по данным метаанализа Q. Zhong и соавт. [14], при РМЖ с мутацией *BRCA1* отмечено ухудшение прогноза, в то время как мутация *BRCA2* не влияла на отдаленные результаты лечения. Кроме того, данные мутации не влияли на выживаемость без прогрессирования.

Противоречивость результатов исследований, по-видимому, связана с гетерогенностью материала, относительной редкостью мутаций *BRCA1/2* и возможным влиянием на прогноз других невыявленных мутаций.

При РЯ мутация генов *BRCA* улучшает прогноз заболевания по сравнению с больными без мутации [15, 16]. Однако, по мнению ряда авторов, только мутация *BRCA2* является прогностически благоприятным фактором [17]. Метаанализ, выполненный Q. Zhong и соавт., показал, что наличие мутации *BRCA1* у пациентов, страдающих РЯ, ассоциировано с улучшением общей выживаемости по сравнению с больными без мутации. По данным 12 исследований, мутация *BRCA2* также положительно влияла на общую выживаемость. Кроме того, мутации этих генов благоприятно влияли и на выживаемость без прогрессирования.

Авторами отмечены некоторые отличия в показателях выживаемости между исследованиями, однако они не достигли статистически значимых величин ($p = 0,08$).

Таким образом, мутации генов *BRCA* в основном определяют плохой прогноз при РМЖ и свидетельствуют об относительно хорошем прогнозе при РЯ.

Первично-множественные опухоли при мутации генов *BRCA* могут быть выявлены как синхронно, так и метастатично. В клинической практике преобладает метастатический вариант, причем манифестирующей опухолью в подавляющем числе случаев является РМЖ. В среднем, опухоль второй локализации диагностируется в течение 10 лет после выявления первой. Это говорит о необходимости тщательного прицельного наблюдения за такими пациентами и нередко ставит вопрос о целесообразности выполнения профилактических операций для предотвращения развития второй опухоли. Однако следует учитывать, что первая опухоль может полностью определять прогноз дальнейшего течения заболевания.

В этом контексте немаловажный вопрос, затронутый в ряде исследований, касается эффективности и целесообразности скрининга РМЖ у больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ. Выявлено, что клиническое течение РЯ коррелирует с эффективностью скрининга РМЖ. При агрессивном течении РЯ плохой прогноз нивелирует эффект доклинического выявления РМЖ. Иными словами, для того чтобы оценить потенциальную эффективность скрининга РМЖ при РЯ, необходимо оценить риск рецидива после лечения данной патологии в первые 5 лет. Если риск высок, профилактика РМЖ будет иметь минимальный эффект, так как больные не доживают до развития опухоли второй локализации.

Во множестве исследований показано, что *BRCA*-ассоциированный РЯ имеет более благоприятное течение по сравнению со спорадической формой вне зависимости от возраста, стадии и степени злокачественности [18–21]. В частности, метаанализ, включающий данные более чем 3000 пациенток – носителей мутации *BRCA1/2*, продемонстрировал более низкие показатели смертности по сравнению с группой больных без носительства данных мутаций [18]. Отчасти это может быть обусловлено чувствительностью данной категории больных к препаратам платины [22, 23]. Однако некоторые авторы считают, что эффективность такого лечения краткосрочная и влияет лишь на 2-летнюю выживаемость, но не на 10-летнюю [24, 25]. Тем не менее, по данным M.L. Kurta и соавт. [26], в случае 2-летней ремиссии дальнейшая безрецидивная выживаемость составляет 80,5 %, а при 5-летней ремиссии – 97,7 %. Необходимо отметить, что наибольшее число рецидивов после лечения больных, страдающих РЯ, регистрируется в пределах 2 лет после лечения, а риск рецидива через 5 лет крайне низкий [26].

В серии исследований показано, что у больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ вероятность дальнейшего выявления РМЖ в течение 10 лет составляет в среднем 10 % [27–29]. При этом риск развития РМЖ после РЯ у носителей мутации меньше, чем у носителей мутации без РЯ в анамнезе. В частности, в Датском исследовании (случай — контроль) при периоде наблюдения 6,6 года носители мутации с РЯ имели меньший риск развития первичного и контралатерального РМЖ, чем носители мутации без РЯ. У пациентов с *BRCA*-ассоциированным РЯ 2-, 5- и 10-летний риск РМЖ составил 3, 6 и 11 % соответственно. У носителей мутации с сочетанием в анамнезе РМЖ и РЯ риск развития контралатерального РМЖ составил 7 %, что также оказалось ниже, чем в группе больных — носителей мутации с РМЖ, но без предшествующего РЯ. Авторы полагают, что уменьшение риска развития РМЖ, скорее всего, обусловлено овариэктомией и использованием платиносодержащей терапии на этапе лечения РЯ, что могло элиминировать микроскопические фокусы РМЖ.

По данным Wei Zhang и соавт., показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ, после которого выявлен РМЖ, лучше, чем при наследственном РЯ без последующего РМЖ (81,7 и 67,4 % против 17,0 и 6,5 %). Благоприятными факторами прогноза в данном исследовании явились молодой возраст, ранняя стадия и несерозный тип опухоли. Низкие же показатели выживаемости во 2-й группе, связанные с быстрым прогрессированием заболевания, объясняют недостаток времени для манифестации второй опухоли [30]. Схожие результаты получены и в исследовании A. Gangi и соавт.: 10-летняя общая выживаемость в группе *BRCA*-ассоциированного РЯ с последующим РМЖ составила 50 %, в то время как в группе без РМЖ она не превысила 14 %. Необходимо отметить, что в 1-й группе преобладали ранние стадии РЯ, а во 2-й — в основном ПС—IV стадии [31]. В этих исследованиях РМЖ выявлен либо при профилактической мастэктомии (ПМЭК), либо в ходе динамического наблюдения. В последнем пациентам предлагалась билатеральная мастэктомия.

В результате для пациентов — носителей мутации, не достигших ремиссии после лечения РЯ, скрининговые и превентивные мероприятия в отношении РМЖ неэффективны. Для пациентов с ранней стадией, III стадией с благоприятными прогностическими характеристиками или с неблагоприятными характеристиками, но с ремиссией более 2 лет, скрининг на РМЖ может быть эффективен. Кроме того, пациентам с ремиссией после лечения РЯ более 5 лет может быть предложена профилактическая билатеральная мастэктомия.

Несколько иные данные получены в случае манифестации РМЖ. Обнаружено, что при первичном

BRCA-ассоциированном РМЖ последующее выявление РЯ достоверно сокращает медиану времени без прогрессирования по сравнению с больными РЯ без предшествующего РМЖ. Особенно существенные отличия получены в группе пациентов, подвергавшихся адъювантному системному лечению РМЖ. Медиана времени без прогрессирования в данных группах составила 1,5 года с РМЖ в анамнезе и 2 года без РМЖ, а скорректированная выживаемость — 5,0 и 5,3 года соответственно. Существенного влияния на показатели общей выживаемости регистрация второй опухоли не оказала [32]. Эти результаты подтверждают возможность улучшения прогноза заболевания с помощью профилактической овариэктомии.

Хирургическая профилактика и лечение больных с *BRCA1/2*-ассоциированными опухолями репродуктивной системы

Наличие мутации генов *BRCA1/2* влияет на тактику как системного, так и локального лечения. Хорошо известно, что профилактические операции позволяют снизить риск развития опухолей репродуктивной системы. В частности, двусторонняя мастэктомия редуцирует риск развития РМЖ у носителей мутации *BRCA1/2* более чем на 90 %. Овариэктомия также обладает профилактическим эффектом, хотя не все авторы согласны с этим мнением. S.M. Domchek и соавт. доказали, что профилактическая сальпингоовариэктомия уменьшает риск развития РМЖ и РЯ. Кроме того, данная процедура снижает и риск смерти от РМЖ, РЯ и ряда других *BRCA*-ассоциированных опухолей на 90, 95 и 76 % соответственно [33]. Метаанализ, выполненный T.R. Rebbeck и соавт. [34], подтвердил, что профилактическая сальпингоовариэктомия снижает риск развития *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Однако B. Heemskerk-Gerritsen и соавт. [35] не выявили влияния профилактической сальпингоовариэктомии на риск развития РМЖ. Кроме того, не получено данных о влиянии данной процедуры на снижение риска развития билатерального РМЖ.

Хирургическое лечение *BRCA*-ассоциированного РМЖ. В настоящее время сохраняет свою актуальность проблема профилактических операций, а также их объема при выявленной опухоли. По данным B. Heemskerk-Gerritsen и соавт. [36], ПМЭК контралатеральной молочной железы позволяет снизить частоту развития опухоли более чем на 90 %. В указанном исследовании частота развития контралатерального рака в группе ПМЭК равнялась 2 %, а группе наблюдения — 19 %. Смертность оказалась ниже в группе ПМЭК. Однако наибольшее преимущество от ПМЭК получили больные с опухолями, выявленными в возрасте до 40 лет, с I–II стадией злокачественности, с не ТНРМЖ и больные, не получавшие адъювантную химиотерапию. В исследовании I.M. H. Soenderstrup и соавт. [37]

ПМЭК сопровождалась снижением риска смерти по сравнению с группой наблюдения, хотя на безрецидивную выживаемость профилактическая операция не повлияла. Работа М.К. Schmidt и соавт. [38] также подтвердила положительное влияние ПМЭК на общую выживаемость у больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ моложе 50 лет. Однако в группе больных без мутации ПМЭК не улучшила показатели общей выживаемости. В похожем исследовании, представленном Т. С. van Sprundel и соавт. [39], показано, что профилактическая операция уменьшает риск развития контралатерального рака на 91 %. Показатели 5-летней общей выживаемости в данной работе после ПМЭК достигли 94 %, а в группе наблюдения — 77 % ($p < 0,03$). Однако у больных, подвергшихся профилактической овариэктомии, показатели общей выживаемости оказались схожими [40].

Биопсия сигнального лимфатического узла при профилактической операции на контралатеральной железе в основном не рекомендуется, так как оккультный рак (чаще в виде DCIS) у больных с мутацией встречается в 3–6 % случаев [41–43].

Таким образом, несмотря на положительные результаты вышеуказанных исследований, пока остается неясным, влияет ли действительно профилактическая операция на показатели выживаемости, так как полученные данные касаются только избранной благоприятной группы больных.

Ряд исследований затрагивают вопросы возможности выполнения органосохраняющих операций больным с *BRCA*-ассоциированным РМЖ. По данным серии исследований [44–47], риск рецидива при 6–10-летнем периоде наблюдения при органосохраняющем лечении варьирует от 20 до 40 %. Необходимо отметить, что при коротком периоде наблюдений (не более 10 лет) в некоторых работах не обнаружено влияния объема операции на частоту рецидивов.

В исследовании М.Е. Robson и соавт. [44] частота рецидивов в основной (с мутацией) и контрольной (без мутации) группах после органосохраняющего лечения составила 12 и 8 % соответственно ($p = 0,68$). В исследовании Л.Д. Pierce и соавт. также не выявлено достоверных отличий в показателях безрецидивной выживаемости после органосохраняющего лечения (12 % против 9 %). Однако после исключения из анализа больных с овариэктомией частота рецидивов в группе с *BRCA*-ассоциированным РМЖ возросла [47]. Тем не менее достоверных отличий в показателях общей выживаемости в группах больных, подвергавшихся органосохраняющим операциям (92,1 %), в сравнении с мастэктомией (91,8 %) не выявлено [48]. Кроме того, как отмечают авторы, в 70 % случаев, скорее всего, выявлялась вторая опухоль, а не истинный рецидив. В работе М.Р. Nilsson и соавт. [49], несмотря на нарастание риска рецидива после органосохраняющей операции

по сравнению с мастэктомией, существенных отличий в показателях смертности, отдаленного метастазирования и общей выживаемости между группами не зарегистрировано.

Метаанализ 10 исследований, проведенный А. Valachis [2], показал, что при наблюдении менее 7 лет не обнаружено значимой разницы в частоте рецидивов в группах с мутацией (11,7 %) и без мутации *BRCA* (8,9 %), однако при увеличении периода наблюдения нарастала частота рецидивов в группе с мутацией (23,7 % против 15,9 %; $p = 0,003$). В исследовании В.Г. Haffty и соавт. [50] при 12-летнем сроке наблюдения частота рецидивов в группе пациентов с *BRCA*-ассоциированным РМЖ достигла 49 %, в то время как в группе без мутации она равнялась 21 %. Возможно, что такой рост частоты рецидивов связан с развитием новых опухолей, так как в большинстве случаев рецидив выявлялся вдали от ложа первичной опухоли.

В исследовании А.Д. Broek и соавт. [51] выполнено сравнение эффективности органосохраняющей операции и мастэктомии в группах молодых женщин (до 50 лет) с носительством мутации *BRCA* и в группе со спорадическим РМЖ. В обеих группах показатели 10-летней общей выживаемости оказались схожими вне зависимости от объема операции. Частота местных рецидивов после органосохраняющих операций не отличалась между *BRCA1*-ассоциированным (7,3 %) и спорадическим (7,9 %) РМЖ. Данных по мутации *BRCA2* нет из-за малого числа включенных больных.

Таким образом, у больных с *BRCA*-ассоциированным ранним РМЖ возможно проведение органосохраняющих операций без ухудшения показателей общей выживаемости. Кроме того, для таких пациентов техника операций, включающая органосохраняющие операции, мастэктомию и реконструктивно-пластические операции, не отличается от таковой у больных со спорадическим РМЖ. Однако при использовании органосохраняющих технологий необходимо учитывать нарастание частоты отсроченных рецидивов или развитие вторых опухолей молочной железы после 10-летнего периода наблюдения, а также высокий риск развития контралатеральных опухолей. В соответствии с рекомендациями Российского общества онкомаммологов, ASCO, ASRO и SSO больные с *BRCA*-ассоциированным и другими наследственными формами РМЖ, которые не подвергались профилактической билатеральной мастэктомии, а ограничились органосохраняющим лечением с последующим адъювантным системным лечением и лучевой терапией, должны в дальнейшем подвергаться ежегодной маммографии и магнитно-резонансной томографии [40, 52].

Локальное лечение *BRCA*-ассоциированного РЯ. При опухолях низкой степени злокачественности (FIGO I–IIa) основным методом лечения РЯ являются циторедуктивные операции, которые эффективны

в 70 % случаев. Опухоли высокой степени злокачественности редко выявляются на ранней стадии, в большинстве случаев диагностируются IIb–IV стадии (FIGO), что помимо циторедукции требует проведения системного лечения. Циторедуктивные операции при РЯ играют двойную роль, включающую как оценку стадии процесса, так и лечебное воздействие. Необходимо отметить, что основным фактором, влияющим на выживаемость носителей мутации, является степень циторедукции. Пятилетняя безрецидивная выживаемость носителей без резидуальной опухоли и с резидуальной опухолью равняется 50 и 18 % соответственно [53].

При неоперабельном процессе может быть рекомендовано неоадьювантное лечение. В рандомизированном исследовании AGODESKTOP III/ENGOT показано, что у определенной группы больных с рецидивами платиночувствительного РЯ 2-я линия лечения препаратами платины с последующей циторедуктивной операцией позволяет увеличить время без прогрессирования на 5,6 мес по сравнению с больными без хирургического вмешательства (19,6 мес против 14 мес) [54].

Данные по эффективности внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) при РЯ противоречивы. В рандомизированном исследовании (OVHIPEC) W. J. van Driel и соавт. [55] 245 больных со стабилизацией процесса после 3 курсов терапии, включающей цисплатин + паклитаксел, подвергались либо циторедуктивной операции, либо HIPEC, которая была проведена 99 больным. Показатели медианы времени без прогрессирования и общей выживаемости при среднем периоде наблюдения, равном 4,7 года, оказались лучше в группе с HIPEC по сравнению с одной циторедуктивной операцией (14,2 мес против 10,7 мес и 45,7 мес против 33,9 мес соответственно). Частота токсических эффектов была схожей в обеих группах. Несмотря на хорошие результаты, данное исследование подверглось критике, касающейся методологии, дисбаланса в набранных группах, отсутствия четких критериев включения.

Ранее в 2015 г. L. M. Chiva и соавт. представили обзор, включающий результаты 22 исследований эффективности HIPEC у больных. На основании анализа этих работ не получено убедительных данных об улучшении показателей выживаемости при включении HIPEC в алгоритм лечения РЯ. Авторы сделали вывод о том, что данный метод пока не может быть стандартом лечения РЯ вне клинических испытаний [56]. Несмотря на данные выводы, интересно изучить эффективность данного метода у больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ.

Системное лечение больных с *BRCA1/2*-ассоциированными опухолями репродуктивной системы

Системное лечение больных РМЖ. В отличие от sporadического РМЖ, системное лечение *BRCA*-ассоциированного РМЖ имеет свои особенности, прежде

всего обусловленные специфической чувствительностью к цитостатическим препаратам и таргетным агентам. Особое внимание длительное время уделялось изучению эффективности препаратов платины, которые успешно применяются при *BRCA*-ассоциированном РЯ.

Эффективность препаратов платины при наследственном раннем *BRCA*-ассоциированном РМЖ оценена в серии исследований. В работе В. Arun и соавт. больные как с *BRCA*-ассоциированным, так и со sporadическим РМЖ получали в неоадьювантном режиме схемы, включающие антрациклины, таксаны и препараты платины. Из 57 больных с мутацией *BRCA* в 26 (46 %) случаях был достигнут патоморфологический полный ответ [57]. В исследовании D. P. Silver и соавт. [58] 28 пациентов с ТНРМЖ в предоперационном периоде получали цисплатин 75 мг/м² 1 раз в 3 нед (4 цикла). Частота полного лекарственного патоморфоза (pCR) в исследовании достигла 22 %. Мутация *BRCA* выявлена только в 2 случаях, при этом у обоих больных зарегистрирован pCR. В исследовании Т. Byrski и соавт. [59] из 107 больных с герминальным *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, получавших неоадьювантно цисплатин, в 61 % случаев достигнут pCR.

Таким образом, в нескольких исследованиях зарегистрировано положительное влияние препаратов платины при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ. Однако в протоколе GeparSixto в когорте из 50 больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ частота pCR в группе без карбоплатина равнялась 66,7 %, а в группе с добавлением карбоплатина — 65,4 %, что свидетельствует об отсутствии преимущества препаратов платины над комбинациями, включающими таксаны, антрациклины и ингибиторы VEGF. В данном исследовании статистически значимый эффект карбоплатина был достигнут в группе больных без мутации *BRCA1/2* [60]. При подгрупповом анализе в исследовании BrighTNess показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу в группе больных с мутацией *BRCA1/2* не увеличивает частоту pCR по сравнению с больными без мутации этих генов [61]. Исследование INFORM также не показало существенного преимущества в отношении частоты pCR и RCB0/1 в группе больных, получавших по поводу *BRCA*-ассоциированного РМЖ терапию цисплатином в неоадьювантном режиме по сравнению с комбинацией доксорубицин + циклофосфамид [62].

В результате монотерапия препаратами платины демонстрирует свою эффективность в неоадьювантном режиме. Однако добавление платины к стандартной химиотерапии не увеличивает частоту pCR у больных с мутацией генов *BRCA1/2*.

Эффективность карбоплатина при метастатическом ТНРМЖ оценена в исследовании TNT. В подгруппе больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ больные получали либо карбоплатин, либо доцетаксел. Достоверные преимущества в отношении частоты

объективных ответов (68 % и 33,3 % соответственно) и медианы времени без прогрессирования (6,8 мес и 4,4 мес соответственно) зарегистрированы в группе больных, получавших карбоплатин. В то же время не выявлено существенных отличий данных показателей в общей группе больных. Авторы работы заключают, что больные с *BRCA1/2*-ассоциированным метастатическим РМЖ могут быть кандидатами на платиносодержащую химиотерапию.

Прорывом в лечении злокачественных новообразований молочной железы и яичников явилось открытие роли поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) в репарации ДНК *BRCA*-ассоциированных опухолей. В случае мутации генов *BRCA* восстановление поврежденной ДНК путем гомологичной рекомбинации не происходит, что ведет либо к гибели клетки, либо к возникновению геномной нестабильности с последующим развитием опухоли. В такой ситуации восстановление ДНК происходит за счет активации альтернативных механизмов. Одна из ведущих ролей в таких альтернативных процессах восстановления ДНК принадлежит белкам PARP. В клинических испытаниях показано, что блокирование этих белков тормозит рост ряда опухолей, в том числе РМЖ и РЯ.

Эффективность PARP-ингибиторов доказана в ряде крупных исследований. В рандомизированном исследовании OlympiAD оценена эффективность олапариба ($n = 205$) по сравнению со стандартной ($n = 97$) монокимиотерапией (капецитабин, эрибулин или винорелбин) у больных с *BRCA*-ассоциированным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ, получавших не более 2 линий химиотерапии по поводу метастатической болезни. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась достоверно выше в группе олапариба по сравнению со стандартной химиотерапией (7,0 мес против 4,2 мес; $p < 0,001$). Частота объективных ответов также оказалась больше в 1-й группе, составив 59,9 и 28,8 % соответственно. Риск прогрессирования или смерти в группе больных, получавших олапариб, оказался на 42 % ниже, чем в контрольной группе [63].

В схожем по дизайну исследовании EMBRACA оценена эффективность нового PARP-ингибитора талазопариба. Больные с *BRCA*-ассоциированным HER2-отрицательным неоперабельным или метастатическим РМЖ (получавшие не более 3 линий химиотерапии) были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: талазопариб (1 мг 1 раз в день, $n = 287$) или стандартная химиотерапия ($n = 144$) по выбору врача (капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин). Медиана выживаемости без прогрессирования, как и в предыдущем исследовании, оказалась достоверно выше в группе PARP-ингибитора по сравнению со стандартной химиотерапией (8,6 мес против 5,6 мес; $p < 0,001$). Частота объективных ответов была также выше в исследовательской группе, чем в контрольной (62,6 %

против 27,2 %; $p < 0,001$). Кроме того, в группе талазопариба отмечена более существенная отсрочка в наступлении клинически значимых нарушений по сравнению с группой стандартного лечения [64].

В 2020 г. представлены данные об эффективности и токсичности неоадьювантного режима лечения талазопарибом у больных с операбельным *BRCA*-ассоциированным HER2-отрицательным РМЖ (исследование NCT03499353). Двадцать пациентов на предоперационном этапе получали талазопариб по 1 мг в день на протяжении 6 мес. В послеоперационном периоде назначалось адьювантное лечение по выбору врача. Первичной конечной точкой исследования явилась оценка степени патоморфологического регресса по критериям RCB. В результате RCB0 зарегистрирован в 53 % случаев, а RCB0/I — в 63 %. Однако терапия талазопарибом сопровождалась серьезными токсическими эффектами, среди которых лидирующую позицию заняла анемия, которая потребовала переливания крови в 8 случаях. Кроме того, зарегистрированы нейтропения, тромбоцитопения, умеренная тошнота и слабость. Достижение pCR у половины включенных в исследование больных с герминальными мутациями *BRCA1/2* убедительно показало эффективность 6-месячного цикла лечения талазопарибом. При этом эффекты зарегистрированы как при ТНРМЖ, так и при ER-положительных опухолях вне зависимости от характера мутации генов *BRCA*. Вопрос о характере и необходимости адьювантного лечения больных, достигших pCR на фоне неоадьювантной терапии талазопарибом, пока остается открытым [65].

Представлены новые сведения об эффективности еще одного PARP-ингибитора велипариба у больных с ранним и распространенным *BRCA*-ассоциированным РМЖ. В исследовании BROCADE3 было включено 513 больных с метастатическим РМЖ после 2 линий лечения. Пациенты рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, которые получали комбинацию карбоплатин + паклитаксел с добавлением либо велипариба, либо плацебо. Медиана времени без прогрессирования оказалась достоверно лучше в группе велипариба по сравнению с контрольной группой и равнялась 14,5 и 12,6 мес соответственно ($p = 0,0016$). Существенной разницы в частоте побочных эффектов в исследуемых группах не зарегистрировано [66].

В исследовании BrighTNess оценена эффективность велипариба при раннем ТНРМЖ. Более 600 больных были рандомизированы в 3 группы, получавшие неоадьювантную химиотерапию: паклитаксел + карбоплатин + велипариб, паклитаксел + карбоплатин и один паклитаксел. Частота pCR составила 53, 58 и 31 % соответственно. Разница между 1–2-й и 3-й группами оказалась статистически значимой, а между 1-й и 2-й — недостоверной. Последнее говорит о том, что рост частоты pCR связан с добавлением к паклитакселу

карбоплатина, а не велипириба. При подгрупповом анализе выявлен небольшой рост частоты pCR у больных с герминальной мутацией *BRCA*, получавших велипириб. Таким образом, добавление велипириба, в отличие от карбоплатина, не привело к увеличению частоты pCR [61].

В исследовании TBCRC 048 оценена эффективность олапариба у больных с метастатическим РМЖ, сопровождающимся дефектом гомологичной рекомбинации, т.е. соматическими или герминальными мутациями генов *BRCA1/2*, а также другими (не *BRCA1/2*) мутациями (*PALB2*, *ATM*, *CHEK2*). Пациенты, ранее получавшие не более 2 линий лечения, были разделены на 2 когорты: 1) больные с мутацией генов *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*; 2) больные с мутацией *BRCA1/2*. Все пациенты получали олапариб 300 мг дважды в день до прогрессирования. Первичная конечная точка исследования — оценка частоты объективных ответов, вторичная — частота клинической выгоды и выживаемость без прогрессирования. Частота объективных ответов в когортах равнялась 33 и 2,31 % соответственно. Убедительный ответ зарегистрирован лишь при герминальной мутации *PALB2* (82 %) и соматической мутации *BRCA1/2* (50 %). Медиана времени до прогрессирования при данных мутациях равнялась 13,3 и 6,3 мес соответственно. Не зарегистрировано объективных ответов при изолированных мутациях *ATM* и *CHEK2*.

Полученные в исследовании данные еще раз подтверждают целесообразность исследования геномного профиля опухоли и оценки наследственных мутаций у женщин с метастатическим РМЖ для выявления предиктивных маркеров чувствительности к PARP-ингибиторам. Необходимо отметить, что герминальные мутации *PALB2*, помимо РМЖ, встречаются при РЯ и раке поджелудочной железы. То есть больные РЯ с данной мутацией также могут быть потенциальными кандидатами для терапии PARP-ингибиторами. Кроме того, в исследовании J.J. Gruber и соавт. зарегистрировано 2 объективных ответа у больных с *PALB2*-ассоциированным распространенным РМЖ, подвергавшихся терапии талазопарибом [67].

Системное лечение больных РЯ. Стандартом лечения больных с локальными и диссеминированными формами РЯ является комбинация препаратов платины с таксанами вне зависимости от статуса *BRCA*. При распространенных стадиях или рецидиве может быть добавлен бевацизумаб, что значительно повышает показатели выживаемости.

При рецидиве заболевания в качестве поддерживающей терапии *BRCA*-ассоциированного платиночувствительного РЯ высокую эффективность показали PARP-ингибиторы.

В рандомизированном исследовании III фазы SOLO-1 оценена эффективность олапариба после платиносодержащей химиотерапии у первичных больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ (FIGO III–IV). Больные

($n = 391$) с серозным и эндометриоидным РЯ с клинически полным и частичным ответом на фоне химиотерапии были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: олапариб 300 мг или плацебо в течение 2 лет. При среднем периоде наблюдения 41 мес медиана времени без прогрессирования в группе плацебо равнялась 41,9 мес, а в группе получающих олапариб еще не достигнута. Клинически значимых отличий в качестве жизни пациентов в изученных группах не выявлено. Из-за токсичности пришлось прервать терапию олапарибом у 12 % пациентов [68].

Эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии продемонстрирована в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании II фазы Study 19. В исследование включено 265 больных с рецидивами платиночувствительного серозного РЯ высокой степени злокачественности. Монотерапия олапарибом (400 мг, в капсулах, 2 раза в день) сопровождалась более длительной медианой выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо (8,4 мес против 4,8 мес) [69]. Максимальный эффект был достигнут у больных с мутацией *BRCA*, у которых данный показатель составил 11,2 мес. Общая выживаемость в данной группе также была выше по сравнению с плацебо, однако статистически значимой разницы между группами не зарегистрировано.

В схожем по критериям включения и дизайну рандомизированном исследовании SOLO2/ENGOT-Ov21 медиана времени без прогрессирования также оказалась больше в группе больных, получавших олапариб, по сравнению с группой плацебо (19,1 мес против 5,5 мес соответственно) [70].

В настоящее время получены данные об эффективности еще 2 PARP-ингибиторов при РЯ: рукапариба и нирапариба. В исследовании ENGOT-OV16/NOVA 553 больных, в том числе 203 с платиночувствительным *BRCA*-ассоциированным РЯ, получали по поводу рецидива либо нирапариб, либо плацебо. Препарат оказался эффективен вне зависимости от наличия герминальной мутации *BRCA*, однако показатели медианы времени без прогрессирования оказались лучше при наследственном РЯ по сравнению со sporadическим (21 мес и 12,9 мес соответственно) [71]. Кроме того, при дальнейшем анализе показано, что препарат эффективен вне зависимости от предшествующей чувствительности к препаратам платины [72].

Данные по эффективности рукапариба в качестве поддерживающей терапии получены в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы ARIELIII. В испытание включено 564 пациента, ранее получавших не менее 2 линий платиносодержащей химиотерапии по поводу местно-распространенного эндометриоидного или серозного РЯ. У больных выполнен анализ на наличие не только мутаций *BRCA*, но и других мутаций, определяющих дефицит гомологичной

рекомбинации, а также потерю гетерозиготности генома (loss of heterozygosity, LOH). Медиана времени без прогрессирования в когорте больных с мутацией *BRCA* оказалась выше в исследовательской группе (16,6 мес), чем группе плацебо (5,4 мес). У больных с дефицитом гомологичной рекомбинации данный показатель составил 13,6 и 5,4 мес соответственно. Необходимо отметить, что в исследование вошли больные с частичным регрессом (резидуальной опухолью) на фоне платиносодержащей терапии, и часть из них достигла полного клинического ответа. Кроме того, в исследовании подтверждено, что уровень LOH может быть использован в качестве маркера чувствительности опухоли к рукапарibu, так как были зарегистрированы высокие показатели выживаемости без прогрессирования при сочетании «дикого» типа (без мутации) *BRCA* и высокого уровня LOH. Однако авторы отмечают, что часть больных с низким уровнем LOH также может быть чувствительна к рукапарibu [73].

В результате в соответствии с полученными в исследованиях данными все больные РМЖ и РЯ, особенно те, которым планируется лечение PARP-ингибиторами, должны подвергаться тестированию на наличие мутаций *BRCA1/2*. Кроме того, необходимо учитывать, что 40 % от всех мутаций *BRCA* — соматические, что говорит о необходимости тестировать и опухолевую ткань для поиска мутаций [74].

Однако статус *BRCA1/2* не всегда коррелирует с чувствительностью к PARP-ингибиторам, что требует поиска других биомаркеров. В частности, эффект PARP-ингибиторов при РЯ регистрируется в группе больных без мутации *BRCA1/2*. Как указано выше, в соответствии с механизмом действия PARP-ингибиторы работают в условиях дефекта системы репарации ДНК опухолевых клеток, в том числе при дефиците гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD), т.е. при самых разнообразных герминальных и соматических мутациях, включающих *BRCA1/2*, *ATM*, *FANC*, *CHK2*, *RAD51 B/C* и *CDK12*. По данным D.R. Hodgson и соавт. (2018), зарегистрировано достоверное увеличение выживаемости пациентов

с вышеуказанными мутациями (не включая *BRCA1/2*) при условии проведения таргетной терапии PARP-ингибиторами. Такие мутации встречаются примерно у половины больных со злокачественными опухолями яичников, т.е. чаще, чем мутации *BRCA1/2* [75].

Таким образом, PARP-ингибиторы могут быть эффективны не только при *BRCA*-ассоциированном РМЖ или РЯ, но и при наличии других мутаций, что расширяет показания к назначению данной группы препаратов.

Заключение

Все больные с диагнозом РМЖ или РЯ нуждаются в тестировании на наличие мутаций высокой пенетрантности. Эти мутации влияют на прогноз заболевания и отчасти определяют тактику лечебных мероприятий.

Хотя четкого алгоритма лечения больных с первично-множественными опухолями в настоящее время нет, тем не менее лечебная тактика при наследственных формах РМЖ и РЯ имеет свои особенности и во многом зависит от варианта мутации, последовательности возникновения опухолей, стадии заболевания.

Техника хирургического лечения при первично-множественных и соматических опухолях схожа, однако объем операции может различаться. При наследственном РМЖ высока вероятность развития контралатерального РМЖ, а также местного рецидива после 10-летнего периода наблюдения. Все это не исключает возможности органосохраняющего лечения, однако требует рассмотрения вопроса, касающегося выполнения мастэктомии пораженной молочной железы и профилактической операции с противоположной стороны.

Системное лечение первично-множественных опухолей включает терапию препаратами платины, которые обладают высокой эффективностью при РЯ и неоднозначной — при *BRCA*-ассоциированном РМЖ. Таргетная терапия PARP-ингибиторами подтвердила свою значимость в рандомизированных исследованиях эффективности лечения распространенных *BRCA*-ассоциированных форм РМЖ и РЯ и сейчас становится наиболее привлекательной опцией лечения первично-множественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году: заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018: incidence and mortality. Ed. by A. D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Valachis A., Nearchou A.D., Lind P. Surgical management of breast cancer in *BRCA*-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):443–55. DOI: 10.1007/s10549-014-2890-1.
3. Берштейн Л.М. Роль экстрагонадных эстрогенов и гормональный канцерогенез. Вестник Российской академии медицинских наук 2007;(8):54. [Bershteyn L.M. Role of extragonadal estrogens and hormonal carcinogenesis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2007;(8):54. (In Russ.)].
4. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270–82. DOI: 10.1056/NEJMra050776.

5. Chang E.C., Frasier J., Komm B. et al. Impact of estrogen receptor β on gene networks regulated by estrogen receptor α in breast cancer cells. *Endocrinology* 2006;147:4831–42.
6. Mungenast F., Thalhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:192.
7. Schuler-Toprak S., Moehle C., Skrzypczak M. et al. Effect of estrogen receptor beta agonists on proliferation and gene expression of ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2017;17:319.
8. Huzarski T., Byrski T., Gronwald J. et al. Ten-year survival in patients with *BRCA1*-negative and *BRCA1*-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3191–6.
9. Foulkes W.D., Chappuis P.O., Wong N. et al. Primary node negative breast cancer in *BRCA1* mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol* 2000;11:307–13.
10. Moller P., Evans D.G., Reis M.M. et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to *BRCA* mutation status. *Int J Cancer* 2007;121:1017–20.
11. Lee E.H., Park S.K., Park B. et al. Effect of *BRCA1/2* mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:11–25.
12. Cortesi L., Masini C., Cirilli C. et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2010;10:90.
13. Tryggvadottir L., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H. et al. Tumour diploidy and survival in breast cancer patients with *BRCA2* mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:375–84.
14. Zhong Q., Peng H.L., Zhao X. et al. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):211–20.
15. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307:382–90.
16. Majdak E.J., Debnick J., Milczek T. et al. Prognostic impact of *BRCA1* pathogenic and *BRCA1/BRCA2* unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104:1004–12.
17. Cunningham J.M., Cicek M.S., Larson N.B. et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by *BRCA1*, *BRCA2*, and *RAD51C* status. *Sci Rep* 2014;4:4026.
18. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. 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.
19. 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;118:3703–9.
20. 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;306:1557–65.
21. Vencken P.M., Reitsma W., Kriege M. et al. Outcome of *BRCA1*-compared with *BRCA2*-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Oncol* 2013;24:2036–42.
22. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian: a report from the Australia ovarian cancer study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:2654–63.
23. Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K. et al. “*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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:5530–6.
24. McLaughlin J.R., Rosen B., Moody J. et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in *BRCA1* or *BRCA2*. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:141–8.
25. Candido-dos-Reis F.J., Song H., Goode E.L. et al. Germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2* and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:652–7.
26. Kurta M.L., Edwards R.P., Moysich K.B. et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:4102–12.
27. Vencken P.M., Kriege M., Hoening M. et al. The risk of primary and contralateral breast cancer after ovarian cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers: implications for counseling. *Cancer* 2013;119:955–62.
28. Domchek S.M., Jhaveri K., Patil S. et al. Risk of metachronous breast cancer after *BRCA* mutation-associated ovarian cancer. *Cancer* 2013;119:1344–8.
29. Gangi A., Cass I., Paik D. et al. Breast cancer following ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *JAMA Surg* 2014;149:1306–13.
30. Zhang W., Zhang W., Lin Z. et al. Survival outcomes of patients with primary breast cancer following primary ovarian cancer. *Med Sci Monit* 2019;25:3869–79.
31. Gangi A., Cass I., Paik D. et al. Breast cancer following ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *JAMA Surg* 2014;149(12):1306–13.
32. Zaaier L.H., van Doorn H.C., Mourits M.J. et al. Outcome of ovarian cancer after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2016;115(10):1174–8.
33. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967–75.
34. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;8(8):CD012464. DOI: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
35. Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Seynaeve C., Van Asperen C.J. et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA1/2* mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):djv033. DOI: 10.1093/jnci/djv033.
36. Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Rookus M.A., Aalfs C.M. et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136(3):668–77. DOI: 10.1002/ijc.29032.
37. Soenderstrup I.M.H., Laenkholt A.V., Jensen M.B. et al. Clinical and molecular characterization of *BRCA*-associated breast cancer: Results from the DBCG. *Acta Oncol* 2018;57:95–101.
38. Schmidt M.K., van den Broek A.J., Tollenaar R.A. et al. Breast cancer survival of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw329. DOI: 10.1093/jnci/djw329.
39. Van Sprundel T.C., Schmidt M.K., Rookus M.A. et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2005;93:287–92.
40. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(18):2080–106.
41. Walsh T., King M.C. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 2007;11:103–5.
42. National Research Genome Institute (NIH). Learning about the BRCAX study. Available at: <http://www.genome.gov/10000532>.
43. Eisen A., Lubinski J., Klijn J. et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variant carriers: international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23:7491–6.

44. Robson M.E., Chappuis P.O., Satagopan J. et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on *BRCA1/BRCA2* mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004.
45. Kirova Y.M., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A. et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to *BRCA1* and *BRCA2* mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2304–11.
46. Brekelmans C.T., Tilanus-Linthorst M.M., Seynaeve C. et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from *BRCA2*-, *BRCA1*- and non-*BRCA1/2* families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007;43:867–76.
47. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in *BRCA1/2*-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2437–43. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7888.
48. Pierce L.J., Phillips K.A., Griffith K.A. et al. Local therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):389–98. DOI: 10.1007/s10549-010-0894-z.
49. Nilsson M.P., Hartman L., Kristofferson U. et al. High risk of in-breast tumor recurrence after *BRCA1/2*-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:571–8.
50. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J. et al. Outcome of conservatively managed early onset breast cancer by *BRCA1/2* status. *Lancet* 2002;359(9316):1471–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08434-9.
51. Van den Broek A.J., Schmidt M.K., van 't Veer L.J. et al. Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of *BRCA1/2* mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients. *Ann Surg* 2019;270:364–72.
52. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021. Российское общество онкомаммологов. Версия 2.0. [Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer 2021. Russian Association of Oncological Mammology. Version 2.0. (In Russ.)].
53. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G. et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283(17):2260–5.
54. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl): abstract 5501.
55. Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230–40.
56. Chiva L.M., Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136(1):130–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.11.072.
57. Arun B., Bayraktar S., Liu D.D. et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in *BRCA* mutation carriers and noncarriers: A single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3739–46.
58. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145–53.
59. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:401–5.
60. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1378–85.
61. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightTness): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509.
62. Tung N., Arun B., Hacker M.R. et al. Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol* 2020;38(14):1539–48.
63. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450. Erratum in: *N Engl J Med* 2017;377(17):1700.
64. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753–763.
65. Litton J.K., Scoggins M.E., Hess K.R. et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline *BRCA* pathogenic variant. *J Clin Oncol* 2020;38(5):388–94.
66. Diéras V., Han H.S., Kaufman B. et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in *BRCA*-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1269–82.
67. Gruber J.J., Afghahi A., Hatton A. et al. Talazoparib beyond *BRCA*: A phase II trial of talazoparib monotherapy in *BRCA1* and *BRCA2* wild-type patients with advanced HER2-negative breast cancer or other solid tumors with a mutation in homologous recombination (HR) pathway genes. *J Clin Oncol* 2019;37:3006.
68. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495–505.
69. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–92.
70. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84.
71. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–64.
72. Del Campo J.M., Matulonis U.A., Malander S. et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2968–73.
73. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al. ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949–61.
74. Vos J.R., Fakkert I.E., de Hullu J.A. et al. OPA Working Group. Universal tumor DNA *BRCA1/2* testing of ovarian cancer: Prescreening PARPi treatment and genetic predisposition. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(2):161–9.
75. Hodgson D.R., Dougherty B.A., Lai Z. et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the *BRCA* genes. *Br J Cancer* 2018;119:1401–9.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

Вклад авторов

В.В. Семиглазов, А.Э. Протасова, Г.К. Каликеев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.V. Semiglazov, A.E. Protasova, G.K. Kalikeev: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.