

Причины резистентности к PARP-ингибированию и возможности ее преодоления. Клинический случай агрессивного течения BRCA-ассоциированного рака молочной железы

А.И. Стукань^{1,2}, А.Ю. Горяинова^{1,2}, С.В. Шаров^{1,2}, О.А. Гончарова¹, З.К. Хачмамук¹, В.В. Дуров¹

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

На сегодняшний день опции терапии BRCA-ассоциированного рака молочной железы существенно расширились с появлением нового класса препаратов – PARP-ингибиторов. Однако, несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность препаратов, в клинической практике приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам приводит к затруднениям в подборе дальнейшей терапии ввиду отсутствия понимания причин резистентности и алгоритма действий. Несмотря на различные механизмы резистентности к PARP-ингибиторам, выбор последующей комбинированной терапии после выявления резистентности к PARP-ингибиторам должен основываться на понимании этих механизмов и существовании гетерогенности метастатического процесса. При этом весьма важно изучать молекулярно-генетические характеристики заболевания на каждом этапе прогрессирования, что поможет выявить причину резистентности и подобрать оптимальную стратегию лечения. Вероятно, выполнение жидкостной биопсии по циркулирующей опухолевой ДНК, детекция циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующей микроРНК или экзосом могут быть более подходящими методами молекулярной диагностики, чем повторные биопсии. В настоящий момент есть данные о выявлении 2 типов резистентности к PARP-ингибиторам, включающих причины, не зависящие и зависящие от гена BRCA1/2 и механизма репарации путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). Стратегии использования комбинаций различных терапевтических режимов совместно с PARP-ингибиторами являются весьма обнадеживающими опциями для предупреждения резистентности к терапии ввиду все возрастающего числа пациентов с подобным клиническим течением заболевания.

В представленном клиническом случае BRCA1-ассоциированный тройной негативный рак молочной железы демонстрирует агрессивное клиническое течение при отказе от адъювантной химиотерапии. Также описана эффективность терапии PARP-ингибитором олапарибом при диссеминированном BRCA1-мутированном раке молочной железы, в том числе с метастазами в головной мозг. При этом на фоне хорошей переносимости и контроля над заболеванием, особенно в случае метастазов в головной мозг, применение PARP-ингибитора олапариба составляет достойную альтернативу химиотерапевтическим режимам. Подбор последующей терапии после PARP-ингибитора требует взвешенного подхода именно с учетом возможных причин перекрестной резистентности с химиотерапевтическими режимами.

Ключевые слова: рак молочной железы, BRCA-мутация, резистентность к PARP-ингибиторам, олапариб

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Шаров С.В. и др. Причины резистентности к PARP-ингибированию и возможности ее преодоления. Клинический случай агрессивного течения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):54–65. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-54-65.

Causes of resistance to PARP inhibitors and ways to overcome it. Case report of aggressive BRCA-related breast cancer

A.I. Stukan^{1,2}, A.Yu. Goryainova^{1,2}, S.V. Sharov^{1,2}, O.A. Goncharova¹, Z.K. Khachmamuk¹, V.V. Durov¹

¹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

To date, treatment options for *BRCA*-associated breast cancer have expanded significantly with the advent of a new treatment option – PARP inhibitors. However, in clinical practice, despite the proven antitumor efficacy of drugs, acquired resistance to PARP inhibitors leads to difficulties in selecting further therapy due unknown resistance mechanisms and absence of algorithm of action. Despite the various mechanisms of resistance to PARP inhibitors, the choice of subsequent combination therapy after the detection of resistance to PARP inhibitors should be based on an understanding of these mechanisms and the existence of heterogeneous metastatic process. At the same time, it is very important to study the molecular and genetic characteristics of the disease at each stage of progression, which will help to identify the cause of resistance and select the optimal treatment strategy. It seems that liquid biopsy of circulating tumor DNA, detection of circulating tumor cells, circulating microRNA or exosomes may be more suitable methods of molecular diagnostics than repeated biopsies. Currently, there are data on the identification of two types of resistance to PARP inhibitors: mechanisms independent and dependent on the *BRCA1/2* gene and homologous DNA recombination repair (HRR) mechanisms. Strategies for using combinations of different therapeutic regimens in conjunction with PARP inhibitors are very promising options for preventing treatment resistance in view of the increasing number of patients with similar clinical course of the disease.

In the presented clinical case, *BRCA1*-associated triple-negative breast cancer demonstrates an aggressive clinical course in case of adjuvant chemotherapy absence. Using the example of a clinical case, the effectiveness of therapy with the PARP inhibitor olaparib in disseminated *BRCA1*-mutated breast cancer, including those with brain metastases, was confirmed. At the same time, against the background of good tolerance and clinical efficacy especially in the case of brain metastases, the use of the PARP inhibitor olaparib is a worthy alternative to chemotherapeutic regimens. The selection of subsequent therapy after a PARP inhibitor requires a balanced approach, taking into account the possible causes of cross-resistance with chemotherapy regimens.

Key words: breast cancer, *BRCA* mutation, resistance to PARP inhibitors, olaparib

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Sharov S.V. et al. Causes of resistance to PARP inhibitors and ways to overcome it. Case report of aggressive *BRCA*-related breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):54–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-54-65.

Введение

BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы (PMЖ) зачастую является достаточной сложной нозологией для клинического онколога ввиду молодого возраста манифестации заболевания, высокого метастатического потенциала, в том числе и с поражением головного мозга, а также резистентностью к лекарственной терапии после прогрессирования на фоне применения препаратов платины. Основным стремлением онколога в терапии метастатического *BRCA1/2*-ассоциированного PMЖ, безусловно, является применение всего арсенала возможных терапевтических опций для продления жизни пациента. На сегодняшний день опции терапии этого тяжелого заболевания существенно расширились с появлением нового класса препаратов – PARP-ингибиторов. Так, на территории Российской Федерации для больных метастатическим PMЖ с мутацией в генах *BRCA1/2* зарегистрированы опции PARP-ингибирования олапарибом и талазопарибом вне зависимости от линии назначения. Регистрация препаратов основана на положительных данных клинических исследований III фазы (OlympiAD и EMBRACA). Однако, несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность препаратов, в клинической практике приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам приводит к серьезным затруднениям в подборе дальнейшей терапии ввиду отсутствия понимания причин резистентности и алгоритма

действий. При этом совершенно очевидна необходимость изучения этих механизмов ввиду возможной перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим агентам. Так, по доклиническим данным и в клинических исследованиях выявлено 2 группы причин резистентности: не зависящие и зависящие от генов *BRCA1/2* и механизма гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombinational repair, HRR).

Механизмы резистентности к PARP-ингибиторам, не зависящие от гена *BRCA1/2* и HRR

1. Активация транспортера лекарственных препаратов из клетки ABCB1 (P-гликопротеина). ABCB1 принадлежит к семейству ABC-транспортеров, которые вызывают устойчивость к лекарственным препаратам путем снижения их внутриклеточной концентрации. ABCB1-индуцированная резистентность к PARP-ингибиторам наблюдалась на модели *BRCA1/2*-дефицитной мыши со спонтанным появлением опухоли молочной железы. Длительная экспозиция олапариба приводила к гиперэкспрессии ABCB1 в опухоли [1, 2]. При этом резистентность могла быть обратимой при совместном использовании олапариба и ABCB1-ингибитора тарикидара [3]. Следует отметить, что PARP-ингибиторы велипариб и нирапариб являются слабыми субстратами ABCB1, что говорит о возможном

преодоления резистентности. Более того, гиперэкспрессия ABCB1 зачастую индуцирует перекрестную резистентность к химиотерапевтическим препаратам, таким как таксаны и доксорубин [2, 4].

2. Мутация PARP1, снижающая аффинность PARP-ингибитора или препятствующая функционированию фермента при связывании с PARP-ингибитором. Все препараты группы PARP-ингибиторов влияют на каталитический домен ферментов PARP путем конкуренции с кофактором NAD⁺. Данные исследований *in vitro* демонстрируют, что точечные мутации, ассоциированные с резистентностью к PARP-ингибиторам, не представлены исключительно в каталитическом сайте фермента, а выявлены и в доменах связывания PARP1 с ДНК. В итоге мутация PARP1, которая не влияет на рекрутирование PARP1 к сайтам повреждения ДНК, препятствует эффективному захвату PARP1 [5, 6]. Мутации PARP1 способны вызвать резистентность в профицитных по белкам HRR клетках или клетках с гипоморфными мутациями *BRCA1* и остаточным уровнем активности *BRCA1*, что выражается в синтетической летальности при комбинации потери функции PARP1 и *BRCA1*. Фермент, устраняющий цепочки PAR с таргетных белков, поли- (АДФ-рибоза) гликогидролаза (PARG), также может быть фактором развития резистентности к PARP-ингибиторам *in vitro* и *in vivo*. Так, потеря функции PARG приводит к резистентности к PARP-ингибиторам на модели генетически модифицированной мыши, у которой развиваются *BRCA1/2*-дефицитные опухоли молочной железы. При этом деpleция PARG способна частично восстанавливать уровень PAR в клетках, подверженных влиянию PARP-ингибиторов в этих моделях. Это предполагает, что ингибирование PARP1 лишь снижает, но не полностью ингибирует поли (АДФ) рибозилирование (PARylation). PARG-дефицитные клетки под влиянием PARP-ингибиторов восстанавливают уровень поли (АДФ) рибозилирования таргетных белков для индукции сигнального каскада повреждения ДНК и редуцируют привлечение PARP1 к ДНК, что приводит к резидуальной активности PARP. Хотя клинические доказательства ограничены, PARG-отрицательные зоны включают ≥10 % опухолевой массы у пациенток с тройным негативным РМЖ (76,8 %) и раком яичников (РЯ) (78,4 %), являющихся кандидатами для терапии PARP-ингибиторами [7].

Механизмы резистентности к PARP-ингибиторам, зависящие от гена *BRCA1/2* и HRR

Наиболее изученным механизмом резистентности к PARP-ингибиторам являются генетические нарушения, которые индуцируют реэкспрессию «дикого типа» белка *BRCA1* или *BRCA2*. Этот механизм был описан *in vitro* на линии *BRCA2*-мутированного РЯ и рака под-

желудочной железы и считался основным фактором развития резистентности РМЖ, РЯ, рака поджелудочной и предстательной железы [8–16]. Анализ всех подобных механизмов реверсии в генах HRR проведен в 2020 г. Большинство этих реверсий были уникальны, однако несколько позиционных горячих точек могут быть идентифицированы по всей кодирующей последовательности *BRCA2*. Это предполагает, что мутации в данных позициях более вероятно приводят к реверсии и развитию резистентности к PARP-ингибиторам [17]. Реверсии, ассоциированные с резистентностью к PARP-ингибиторам, не только обнаружены в генах *BRCA1/2*, но также идентифицированы в других генах HRR, таких как *RAD51C*, *RAD51D* и *PALB2*. Выбор реверсивных мутаций при лечении платиносодержащими химиопрепаратами или PARP-ингибиторами продемонстрировал, что геномная нестабильность, индуцированная потерей функции *BRCA1/2* или других генов HRR, необходима для инициации туморогенеза и для существования опухоли. Поэтому резистентность к терапии, вызванную реверсивными мутациями, можно обозначить как «устойчивость к опухолевым супрессорам» [18]. Данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что восстановление механизма HRR также может быть достигнуто компенсаторными мутациями. Показано, что потеря негомологичного соединения концов (NHEJ) фактором 53BP1 частично нивелирует влияние потери *BRCA1* на HRR и геномную нестабильность. Выключение гена *Tp53bp1* на мышинных моделях позволяет преодолеть эмбриональную летальность и снижает вероятность туморогенеза и хромосомной нестабильности, вызванной дефицитом *BRCA1*. В дополнение к этому, данные исследований *in vitro* демонстрируют, что потеря функции 53BP1 восстанавливает резекцию конца ДНК *BRCA1*-дефицитных клеток и, как следствие, устраняет дефект HRR и преодолевает резистентность к PARP-ингибиторам [10, 17] (рис. 1).

Важно, что потеря функции 53BP1 не восстанавливает HRR в *BRCA2*-дефицитных опухолях, свидетельствуя о разной роли *BRCA1* и *BRCA2* в HRR. В исследованиях идентифицировано несколько белков, участвующих в сигнальных путях 53BP1, таких как RIF1, REV7 и комплекс shieldin, которые, вероятно, выступают антагонистами в процессе резекции конца ДНК, и это подтверждает резистентность к PARP-ингибиторам в *BRCA1*-дефицитных клетках и на мышинных моделях РМЖ при их инактивации [18–27]. Дополнительное доказательство влияния на резистентность к PARP-ингибиторам потери функции сигнального механизма, препятствующего резекции 53BP1—RIF1—REV7—shieldin, получено в исследованиях *in vivo* на моделях мышей с *BRCA1*-дефицитным РМЖ. Длительная терапия PARP-ингибиторами приводила к резистентности, которая часто ассоциирована с мутациями

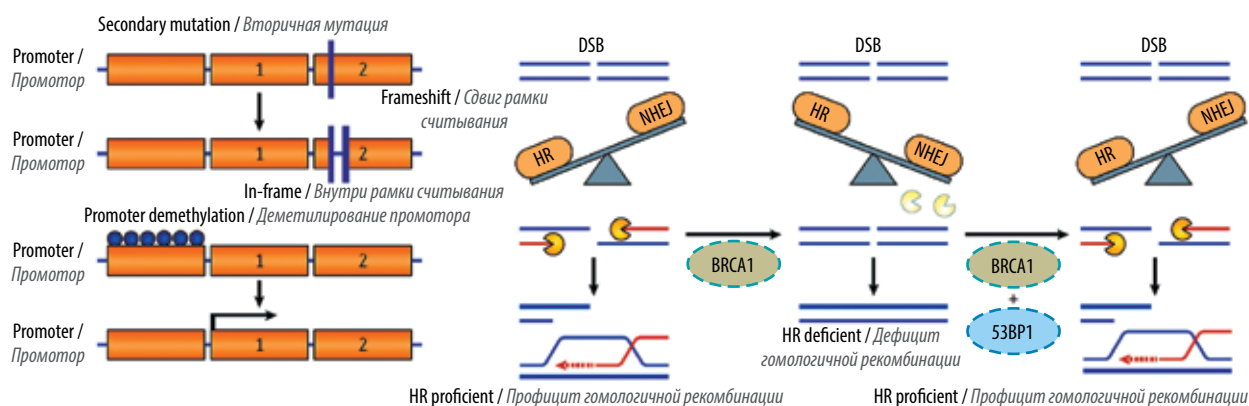


Рис. 1. Механизмы восстановления функционирования гомологичной рекомбинации ДНК

Fig. 1. Mechanisms underlying restoration of homologous DNA recombination

de novo, абберациями числа копий ДНК и потерей экспрессии Trp53bp1, Rev7, Rif1 и Shld2 [28, 29]. Учитывая данные по механизмам резистентности к PARP-ингибированию, целесообразно изучить возможности комбинированной терапии и последующего подбора лечения после PARP-ингибиторов.

Представляем случай агрессивного течения РМЖ и применения олапариба у пациентки с тройным негативным фенотипом метастатического РМЖ, являющейся носителем герминальной мутации *BRCA1* 5382insC.

Клинический случай

Пациентка С., 1984 г.р., обнаружила новообразование левой молочной железы в возрасте 34 лет. Выполнена биопсия, по результатам гистологического исследования выявлена инфильтрирующая карцинома неспецифического типа, низкой степени дифференцировки (G_3). При иммуногистохимическом исследовании установлен тройной негативный фенотип: ER–, PR–, HER2–, Ki-67 – 70 %.

В августе 2019 г. выполнено оперативное лечение в объеме резекции левой молочной железы (радикальная резекция с региональной лимфаденэктомией). По данным патогистологического исследования обнаружен инфильтрирующий рак неспецифического типа G_2 без опухолевого роста по линиям резекции и метастатического поражения лимфатических узлов. После проведения 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме AC в сентябре 2019 г. от дальнейшего лечения пациентка отказалась ввиду плохой переносимости. При обследовании (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости) в сентябре 2019 г. данных, указывающих на метастатическое поражение, не получено. Однако в ноябре 2019 г. выполнена послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). В сентябре 2020 г. при контрольном обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявлены метастазы в легких и печени, киста левого придатка матки.

При генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции выявлена мутация *BRCA1* 5382insC. При гистологическом анализе обнаружена умеренно выраженная инфильтрация опухоли иммунными клетками. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках (IC) – 15 %. По поводу метастатического заболевания проведено 2 курса химиотерапии по схеме AC. В октябре 2020 г. при появлении жалоб на головную боль выполнена МРТ головного мозга. Обнаружены метастазы левой гемисферы большого мозга.

С октября 2020 г. начато проведение паллиативной ДЛТ на область метастазов в суммарной очаговой дозе 20 Гр. Из-за ухудшения общего состояния, нарастания неврологической симптоматики курс ДЛТ прерван.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 03.11.2020 выявлено прогрессирование заболевания – возникновение внутригрудной двухсторонней околоключичной лимфаденопатии.

С ноября 2020 г. по февраль 2021 г. проведено 9 еженедельных курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 с частичным ответом по таргетным очагам и с регрессом нетаргетной лимфаденопатии по данным КТ.

При контрольном обследовании в феврале-марте 2021 г. на фоне сохранения частичного ответа (по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) по данным МРТ в динамике определяются очаги накопления контрастного препарата размерами 0,3 и до 0,2 см в конвекситальном, дорзальном отделах правой теменной доли и дорзальном отделе правой гемисферы мозжечка соответственно, без перифокального отека и масс-эффекта. Ввиду повторяющихся эпизодов гематологической токсичности (нейтропения III степени тяжести, тромбоцитопения II степени) и появления метастазов в головном мозге на фоне химиотерапии принято решение об изменении схемы и назначен PARP-ингибитор олапариб в дозе 300 мг 2 раза в день с марта 2021 г. Пациентка отметила улучшение самочувствия, уменьшение головных болей. По лабораторным анализам

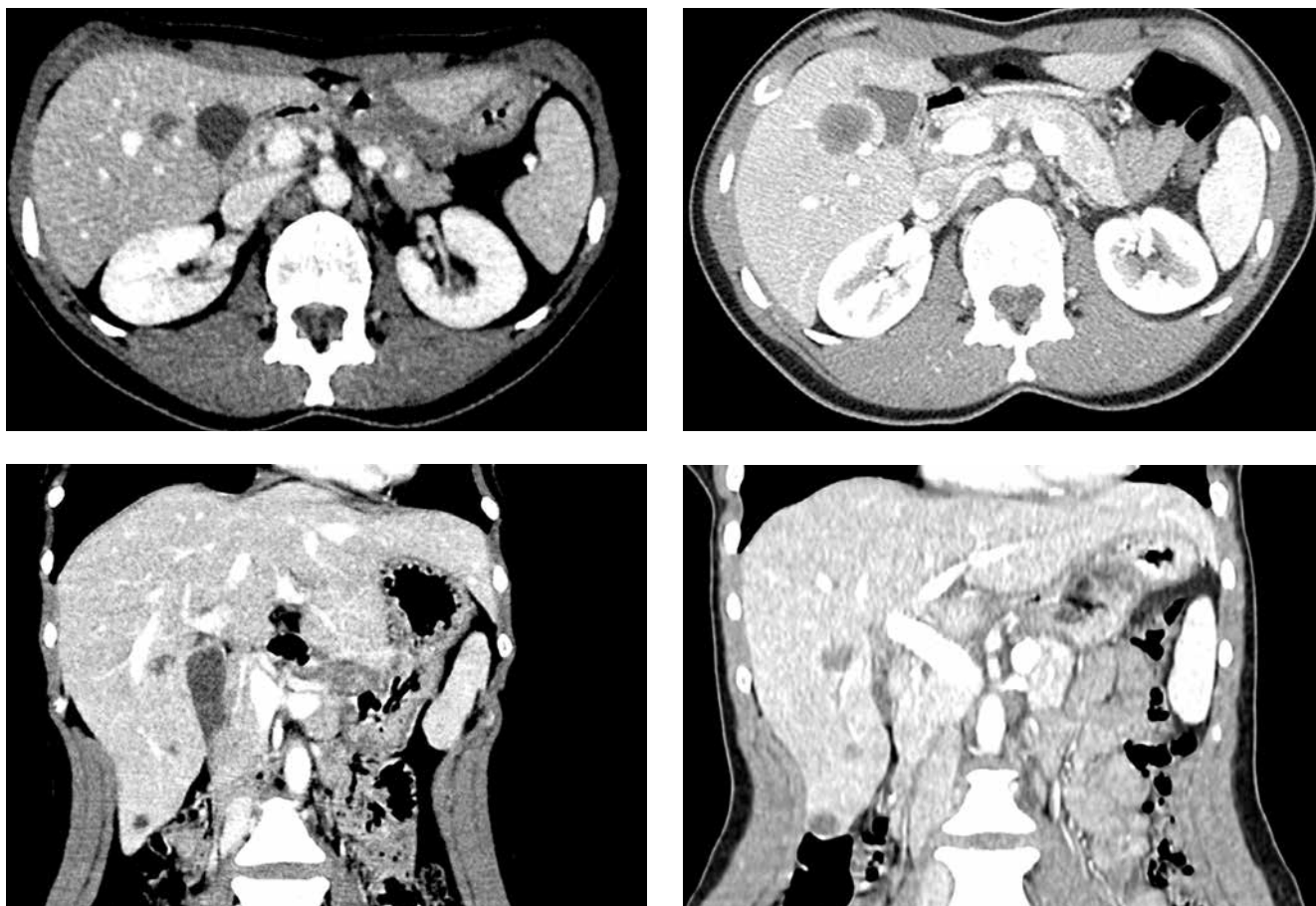


Рис. 2. Компьютерная томография. Динамика метастазов в печени за период 25.02–19.08.2021 (RECIST v. 1.1): +15 % – стабилизация
Fig. 2. Computed tomography image. Dynamics of liver metastases; 25.02–19.08.2021 (RECIST v. 1.1): +15 % – stabilization

клинически значимых отклонений не выявлено. При промежуточном обследовании в мае 2021 г. по данным КТ по таргетным очагам в печени отмечена стабилизация заболевания по критериям RECIST v. 1.1. По данным МРТ головного мозга по критериям RANO установлена стабилизация заболевания. Терапия олапарибом продолжена. По данным КТ в августе 2021 г. выявлено появление литического метастаза крыла правой подвздошной кости и увеличение таргетных очагов в печени на 15 %. МРТ головного мозга в августе 2021 г.: стабилизация размеров метастатических очагов без перифокального отека. Динамика метастазов в печени и головном мозге на фоне приема олапариба представлена на рис. 2 и 3 соответственно.

С целью верификации процесса в печени в августе 2021 г. выполнена биопсия новообразования. Патогистологическое исследование: метастаз карциномы молочной железы, рецепторный статус: ER 10 %, PR 0, HER2/neu–, Ki-67 – 60 %. С учетом появления метастатического поражения костной системы и медленного роста таргетных очагов принято решение о смене схемы лечения. С сентября назначена монокимиотерапия эрибулином 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни на фоне остеомодифицирующей

терапии деносумабом 120 мг подкожно 1 раз в месяц со стабилизацией заболевания. В октябре 2021 г. отмечено прогрессирование метастазов в головном мозге по данным МРТ (рис. 4).

По поводу метастатического поражения головного мозга проведена стереотаксическая лучевая терапия с положительной динамикой. Продолжена терапия

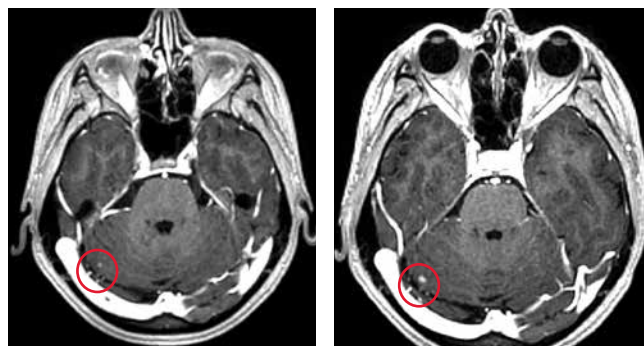


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Динамика метастазов в головном мозге (указаны кругами) за период 07.03–20.08.2021
Fig. 3. Magnetic resonance image. Dynamics of brain metastases (indicated by circles); 07.03–20.08.2021

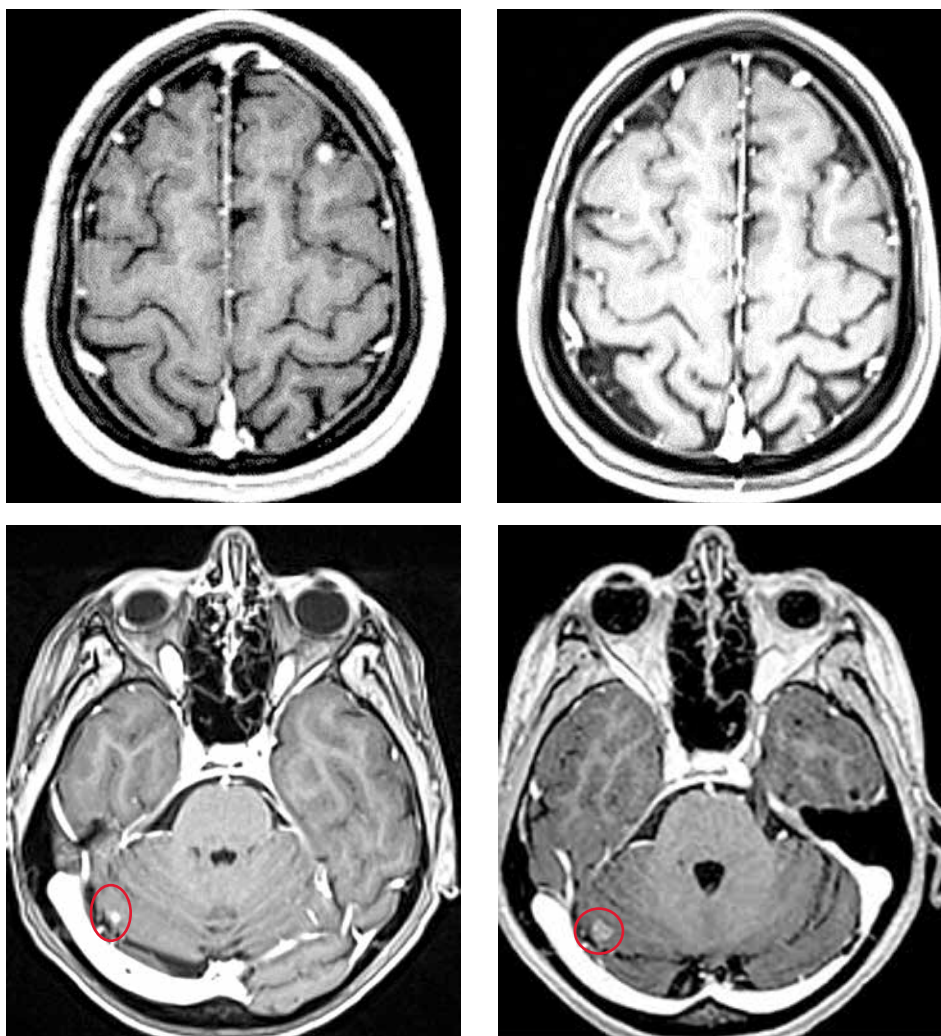


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 12.10.2021. Увеличение метастазов в головном мозге (указаны кругами)
Fig. 4. Magnetic resonance image of the brain dated 12.10.2021. Increased brain metastases (indicated by circles)

эрибулином, однако в дальнейшем при контрольном осмотре в декабре 2021 г. по таргетным очагам отмечено прогрессирование заболевания (увеличение очагов на 80 %). С учетом предположительной перекрестной устойчивости к препаратам платины, слабой экспрессии эстрогена в метастатическом очаге с сомнительным эффектом от возможного назначения комбинированной гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6, наличия метастатического поражения головного мозга принято решение об изменении терапии. Назначен слабый субстрат белка множественной лекарственной устойчивости (Р-гликопротеина) доцетаксел 75 мг/м² на фоне антиангиогенной терапии бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 21 день.

В данном клиническом случае *BRCA1*-ассоциированного РМЖ демонстрируется агрессивное клиническое течение рака с тройным негативным фенотипом в случае отказа от адъювантной химиотерапии. При этом метастатическое поражение головного мозга не позволило назначить комбинированную терапию с анти-

PD-L1-препаратами в 1-й линии по причине отсутствия данных о ее эффективности при этом варианте метастазирования. На примере клинического случая подтверждена эффективность терапии PARP-ингибитором олапарибом при диссеминированном *BRCA1*-мутированном РМЖ с метастазами в головной мозг. Последующая терапия после PARP-ингибитора подобрана именно с учетом возможных причин резистентности. Таким образом, длительность терапии олапарибом составила 5 мес, что соответствует данным клинического исследования и реальной клинической практики. Как известно, в исследование III фазы OlympiAD (NCT02000622) было включено 302 пациента с герминальной мутацией *BRCA* и *HER2*-отрицательным метастатическим РМЖ, которые получали ≤ 2 линии химиотерапии. Пациенты получали олапариб (300 мг/сут) или химиотерапию (капецитабин, винорелбин или эрибулин). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе олапариба составила 7 мес, в группе

стандартной терапии — 4,2 мес (отношение рисков (ОР) 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,80; $p < 0,001$). Частота ответа составила 59,9 % в группе олапариба и 28,8 % в группе стандартной терапии [30]. Медиана общей выживаемости составила 19,3 мес при применении олапариба против 17,1 мес при применении химиопрепарата (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,66–1,23; $p = 0,513$) [31].

При этом на фоне хорошей переносимости и контроля над заболеванием, особенно в случае метастазов в головной мозг, применение PARP-ингибитора олапариба составляет достойную альтернативу химиотерапевтическим режимам. В качестве возможных причин вторичной резистентности к PARP-ингибированию можно предположить гетерогенность метастатических очагов, активацию функции 2-й аллели мутированного гена *BRCA1*, а также появление гормон-рецептор-положительного клона при биопсии метастаза в печени. Тем не менее в данном случае целесообразно молекулярно-генетическое тестирование метастатического процесса путем анализа циркулирующей ДНК или биопсийного гистоматериала.

Стратегии преодоления резистентности к PARP-ингибированию

1. Комбинация PARP-ингибиторов и антиангиогенной терапии. Антиангиогенная терапия способна ингибировать экспрессию *BRCA1/2*, способствуя устранению повреждений, приводящих к появлению активно функционирующих белков HRR. Ингибирование VEGFR3 *in vitro* снижало уровни *BRCA1* и *BRCA2*, приводя к ингибированию роста клеток. В этом отношении у *BRCA2*-мутированных клонов, в которых встречались мутации резистентности и экспрессия белков «дикого типа», ингибирование VEGFR3 было достаточным для восстановления чувствительности к химиотерапии [32]. Ингибирование VEGF и VEGFR2 на моделях предотвращало Akt-ассоциированное восстановление ДНК, препятствуя активации HRR и приводя к aberrантной NHEJ [33]. Антиангиогенная терапия, возможно, приводит к внутриопухолевой гипоксии, которая нарушает HRR [34]. Поэтому доклинические данные свидетельствуют об эффективности стратегии комбинирования PARP-ингибиторов с антиангиогенной терапией при резистентности к PARP-ингибиторам. В однорукавном исследовании II фазы с включением 34 пациенток с РЯ и резистентностью к PARP-ингибиторам была изучена комбинация олапариба совместно с цедиранибом. Отмечено, что у 4 больных достигнут частичный ответ, и 18 пациенток имели стабилизацию заболевания [35]. Комбинация показала эффективность даже в случае резистентности к PARP-ингибиторам ввиду обусловленной цедиранибом супрессии экспрессии *BRCA1/2* и *RAD51* в связи с индукцией гипоксии и подавлением транскрипции [36]. В популяции

больных с платиночувствительным рецидивом РЯ при отсутствии герминальной мутации *BRCA1/2* в исследовании II фазы комбинация цедираниба с олапарибом имела большую эффективность в сравнении с олапарибом в post-hoc-анализе, наблюдалось увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 5,7 до 23,7 мес ($p = 0,002$), а медианы общей выживаемости — с 23,0 до 37,8 мес ($p = 0,047$) [37]. В исследовании III фазы GY-004, где пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ без герминальной мутации *BRCA* получали платиносодержащую химиотерапию или цедираниб совместно с олапарибом, показано, что частота объективного ответа (ЧОО) в группе цедираниб + олапариб составила 64 % в сравнении с ЧОО 72 % в случае назначения химиотерапии (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,30) [38]. Цедираниб в комбинации с олапарибом показал преимущество в группе *BRCA1/2*-мутированного рака (ЧОО 89 % в сравнении с 71 %; ОР 0,55; 95 % ДИ 0,32–0,94). Несмотря на то, что преимущество комбинации цедираниба с олапарибом не достигло статистической значимости в сравнении с монотерапией, в исследованиях II и III фаз по изучению эффективности комбинации цедираниба и олапариба не репортирован статус соматических мутаций больных. Также преимущество антиангиогенной терапии, вероятно, патогенетически может быть связано с иммуномодулирующим эффектом анти-VEGF/VEGFR-агентов [34, 39].

2. Стратегия комбинирования PARP-ингибиторов с ингибиторами белка теплового шока 90 (Hsp90). Совместное применение PARP-ингибиторов с ингибиторами Hsp90 может быть эффективно при РЯ с мутацией *BRCA1* ввиду значимой роли Hsp90 в нарушении убиквитин-направленной протеасомальной деградации и восстановлении функции белка *BRCA1*. Hsp90-обусловленная стабилизация мутантного *BRCA1*, вероятно, выходит за рамки мутаций домена BRCT. Кроме *BRCA1*, Hsp90 взаимодействует с несколькими белками, вовлеченными в восстановление ДНК и регуляцию клеточного цикла, включая *CHK1*, *BRCA2*, *RAD51* и *MRE11*. Поэтому ингибирование Hsp90 восстанавливает HRR путем нескольких механизмов, а также может дополнительно восстанавливать NHEJ [40]. Это показано в доклинических исследованиях при изучении эффекта ингибитора Hsp90 ганетеспиба. Терапия ганетеспибом приводила к нарушению экспрессии *BRCA1*, *BRCA2*, *CHK1*, *ATM*, *RAD51*, *MRE11*, *CDK1* и нарушала процесс HRR. Совместное применение ганетеспиба с талазопарибом приводило к противоопухолевой синергии при отсутствии герминальной мутации *BRCA* на клетках РЯ без нарушения HRR [41]. Это предполагает, что у пациентов с резистентными к PARP-ингибиторам типами рака с восстановленной HRR могут быть эффективны ингибиторы Hsp90 совместно с PARP-ингибиторами.

3. Применение PARP-ингибиторов совместно с ингибиторами PI3K-сигнального пути. Восстановление механизма репарации ДНК при PI3K-ингибировании происходит при супрессии транскрипции *BRCA1/2* и истощении пула нуклеотидов [34, 42]. В исследование I фазы по изучению бупарлисиба (PI3Ki) совместно с олапарибом было включено 12 из 46 пациенток с РЯ без герминальной и соматической мутации *BRCA*, достигших частичного ответа [43]. Также в исследовании IB фазы по изучению алпелисиба совместно с олапарибом у больных эпителиальным РЯ 35 % (6 из 17) пациенток без герминальной мутации достигли частичного ответа, как и пациентки с герминальными мутациями *BRCA* (30 %; 3 из 10) [44]. В обеих когортах были пациентки, профицитные по герминальной мутации, однако 94 и 90 % из них имели резистентность или рефрактерность к препаратам платины соответственно. Архивные опухолевые блоки были изучены на предмет соматических мутаций, а в комбинированной группе без герминальных и соматических мутаций *BRCA* 33 % (4 из 12) пациенток ответили на лечение. Эти данные говорят о том, что ингибиторы PI3K способны приводить к дефициту HRR в изначально профицитных опухолях и без мутаций сигнального пути PI3K, что повышает чувствительность к PARP-ингибиторам. В исследовании I фазы по изучению комбинации олапариба и АКТ-ингибитора капивасертиба 11 из 25 больных РЯ достигли клинического ответа, из них 4 пациентки были резистентны к PARP-ингибиторам. Несмотря на это, 1 пациентка достигла частичного ответа, и 2 больные имели стабилизацию в течение 56 и 115 нед. Эти данные предполагают, что комбинированная терапия способна вернуть чувствительность опухоли к PARP-ингибиторам. В дополнение к этому, обнаружение реверсивных *BRCA1/2*-мутаций при прогрессировании по данным анализа циркулирующей опухолевой ДНК говорит о возможности развития резистентности вне зависимости от комбинированной терапии [45]. Анализ данных пациенток с раком эндометрия, РЯ и трижды негативным РМЖ, которые получали олапариб совместно с капивасертибом, показал, что маркеры активации проверочных точек при повреждении ДНК (фосфорилированные Chk1, Wee1, CDC2) снижали активность mTOR и были ассоциированы с ответом, в то время как резистентность к комбинации связана с активацией сигнального пути mTOR [46].

4. PARP-ингибиторы и MEK-ингибиторы. Обнаружено, что *RAS*-мутированные клетки являются профицитными по HRR и резистентны к PARP-ингибиторам. Приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам ассоциирована с гиперактивацией *RAS*/MAPK-сигнального пути. Это предполагает, что MAPK-сигнальный путь может служить мишенью для возвращения чувствительности к PARP-ингибиторам. MEK-инги-

бирование снижает способность клеток к восстановлению путем HRR ввиду снижения экспрессии MRE11, RAD50, NBN и *BRCA1/2*. Комбинация MEK- и PARP-ингибиторов индуцировала в большей степени повреждение ДНК и апоптоз *in vitro* с демонстрацией синергетической противоопухолевой активности *in vivo* [47, 48]. В исследование I/II фаз по изучению олапариба и селуметиниба (MEKi) (NCT03162627) включается когорта больных РЯ, резистентных к PARP-ингибиторам.

5. PARP-ингибиторы и ингибирование ATR, Chk1 и Wee1. Ингибиторы сигнального механизма ATR/Chk1/Wee1 влияют как на HRR, так и на стабильность репликационной вилки, приводя к повышению чувствительности к PARP-ингибиторам в случаях дефицита *BRCA1* и *BRCA2*. В *BRCA1*-дефицитных клетках ингибиторы ATR нарушали ATR-зависимое рекрутирование PALB2–*BRCA2* и RAD51, тем самым снова имитируя дефицит HRR и приводя к RAD51-зависимой остановке репликационной вилки [34, 49, 50]. Синергический противоопухолевый эффект комбинации PARP-ингибитора и ингибитора ATR продемонстрирован на моделях резистентного к PARP-ингибиторам *BRCA1*-мутированного РЯ и РМЖ [50, 51]. Более того, роль ATR в нарушении восстановления повреждений ДНК с помощью регуляции клеточного цикла усиливает синергизм комбинации ингибиторов ATR и PARP, особенно при РЯ с мутацией *p53* [52]. На модели *BRCA2*-мутированного эпителиального РЯ ингибитор ATR снимал ограничение фаз G2/M, что приводило к митозу с не репарированным и индуцированным PARP-ингибиторами повреждением ДНК. Это согласуется с повышением опухолевой супрессии на моделях мышей. Ингибирование Chk1, нисходящего участника пути ATR, приводит к похожим результатам при назначении PARP-ингибитора как при наличии, так и при отсутствии *BRCA*-мутации на модели эпителиального РЯ [34, 50, 53]. Дополнительное применение прекасаертиба, ингибитора Chk1, повышало чувствительность к PARP-ингибиторам по доклиническим данным [53, 54]. Две пациентки с *BRCA1*-мутированным РЯ достигли частичного ответа при приеме комбинации олапариба и прекасаертиба [55]. Безопасность комбинации олапариба и ингибитора Wee1 адавосертиба показана в клинических исследованиях IB фазы при рефрактерных солидных опухолях [56]. Этот режим исследуется в клиническом исследовании II фазы при РЯ, резистентном к PARP-ингибированию (NCT03579316). Последовательное назначение ингибитора PARP и адавосертиба было так же эффективно, как и комбинированное назначение *in vivo*, но демонстрировало лучшую переносимость [57].

6. PARP-ингибиторы и ингибитор BET/BRD4. Белок bromodomain containing 4 (BRD4) является членом семейства BET-белков, играющих значимую роль

в эпигенетической регуляции гена. Возвращение чувствительности резистентных к PARP-ингибированию клеток с помощью ингибирования BRD4 или BET, возможно, происходит при снижении активности генов HRR, включая *BRCA1*, *RAD51* и *CtIP*, приводя к дефициту HRR. Комбинация PARP/BRD4-ингибиторов демонстрирует противоопухолевую синергичную активность *in vitro* и *in vivo*. Эта комбинация продемонстрировала эффективность на клеточных линиях при отсутствии мутаций *BRCA* и наличии дефицита 53BP1, что симулирует мутации TP53BP1 и/или потерю функции 53BP1 и дефицит PARP1. Это показывает эффективность при разном спектре механизмов резистентности к PARP-ингибиторам [58–60]. В исследовании I фазы по изучению эффективности комбинации олапариба и AZD5153 (BET-ингибитор) (NCT03205176) при распространенных солидных опухолях, включая РЯ, разрешено включение больных, принимавших PARP-ингибиторы.

7. Комбинация PARP-ингибиторов с блокаторами контрольных точек иммунного ответа. Совместное применение PARP-ингибиторов и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа имеет серьезные патогенетические предпосылки. Во-первых, PARP-ингибиторы способны приводить к повреждению ДНК и образованию цитозольной ДНК. Это активирует сигнальный механизм cGAS/STING, приводя к экспрессии интерферонов типа 1, цитокинов, привлекающих Т-клетки, и паракринной стимуляции дендритных клеток [61–67]. Тем не менее этот механизм может быть нарушен, если резистентность к PARP-ингибиторам обусловлена восстановлением HRR. Так, активация cGAS/STING снижена в *BRCA*-профицитных клетках в сравнении с *BRCA*-дефицитными [61, 68]. Кроме того, PARP-ингибиторы обладают иммуномодуляторными эффектами, включающими дифференцировку Т-клеток, поляризацию макрофагов, NK-обусловленную цитотоксичность и гиперэкспрессию PD-L1 [34, 69–71]. Эти эффекты могут быть нарушены при сохранной функции PARP1. Комбинация блокаторов контрольных точек иммунного ответа с PARP-ингибиторами использует иммуностимулирующие эффекты PARP-ингибитора, ослабляя эффект экспрессии PD-L1. В клинических исследованиях I/II фазы TOPACIO/KEYNOTE-162 комбинация нирапариба и пембролизумаба изучена при платинорезистентном РЯ с «диким типом» *BRCA*

(79 %) или активным механизмом HRR (53 %) [72]. ЧОО не различалась вне зависимости от статуса HRR: 19 % при сохранной активности HRR в сравнении с 14 % у больных с нарушением HRR. Этот показатель был сопоставим с ЧОО 14 % (5/35) в исследовании II фазы олапариба с дурвалумабом при резистентности к препаратам платины (86 %) при «диком типе» *BRCA* (77 %). Из 5 ответивших на лечение 2 пациентки не имели мутации *BRCA1/2* с активной HRR. При анализе биообразцов до и после терапии обнаружено, что комбинация олапариба с дурвалумабом приводила к формированию иммунного микроокружения с повышением продукции интерферона и фактора некроза опухоли, числа опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов и экспрессии PD-L1 [73]. При этом, несмотря на умеренную клиническую эффективность, комбинация PARP-ингибиторов с блокаторами контрольных точек иммунного ответа в случае отсутствия нарушения процесса HRR может быть эффективна у части пациентов в плане долгосрочного прогноза.

Заключение

Несмотря на различные механизмы резистентности к PARP-ингибиторам и необходимость их клинического подтверждения, можно говорить о возможности присутствия нескольких механизмов у одного пациента. Это показано при появлении более 1 мутации, восстанавливающей функцию *BRCA*, у одного пациента. Выбор последующей комбинированной терапии после выявления резистентности к PARP-ингибиторам должен основываться на понимании этих механизмов и существовании внутриопухолевой гетерогенности. Кроме того, весьма важно изучать молекулярно-генетические характеристики заболевания на каждом этапе прогрессирования, что поможет выявить причину резистентности и подобрать оптимальную стратегию лечения. При этом выполнение жидкостной биопсии по циркулирующей опухолевой ДНК, детекция циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующей микроРНК или экзосом могут быть более подходящими методами молекулярной диагностики, чем повторные биопсии [74]. Стратегии использования комбинаций с PARP-ингибиторами являются весьма обнадеживающими для предупреждения резистентности к терапии ввиду все возрастающего числа пациентов с подобной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jaspers J.E., Sol W., Kersbergen A., Schlicker A. et al. *BRCA2*-deficient sarcomatoid mammary tumors exhibit multidrug resistance. *Cancer Res* 2015;75:732–41. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-0839.
- Rottenberg S., Jaspers J.E., Kersbergen A. et al. High sensitivity of *BRCA1*-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17079–84. DOI: 10.1073/pnas.0806092105.
- Patch A.M., Christie E., Etemad-moghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489–94. DOI: 10.1038/nature14410.
- Vaidyanathan A., Sawers L., Gannon A.L. et al. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *Br J Cancer* 2016;115(4):431–41. DOI: 10.1038/bjc.2016.203.
- Pettitt S.J., Krastev D.B., Brandsma I. et al. Genome-wide and high-density CRISPR-Cas9 screens identify point mutations in PARP1 causing PARP inhibitor resistance. *Nat Commun* 2018;9(1):1849. DOI: 10.1038/s41467-018-03917-2.
- Pettitt S.J., Rehman F.L., Bajrami I. et al. A genetic screen using the PiggyBac transposon in haploid cells identifies PARP1 as a mediator of olaparib toxicity. *PLoS One* 2013;8(4):e61520. DOI: 10.1371/journal.pone.0061520.
- Gogola E., Duarte A.A., de Ruiter J.R. et al. Selective loss of PARG restores PARylation and counteracts PARP inhibitor-mediated synthetic lethality. *Cancer Cell* 2018;33(6):1078–93.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.05.008.
- Afghahi A., Anosheh A., Timms K.M. et al. Tumor *BRCA1* reversion mutation arising during neoadjuvant platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer is associated with therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2017;23:3365–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2174.
- Weigelt B., Comino-Méndez I., de Bruijn I. et al. Diverse *BRCA1* and *BRCA2* reversion mutations in circulating cell-free DNA of therapy-resistant breast or ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(21):6708–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0544.
- Dias M.P., Moser S.C., Ganesan S. et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:773–91. DOI: 10.1038/s41571-021-00532-x.
- Barber L.J., Sandhu S., Chen L. et al. Secondary mutations in *BRCA2* associated with clinical resistance to a PARP inhibitor. *J Pathol* 2013;229(3):422–9. DOI: 10.1002/path.4140.
- Domchek S.M. Reversion mutations with clinical use of PARP Inhibitors: Many genes, many versions. *Cancer Discov* 2017;7(9):937–9. DOI: 10.1158/2159-8290.
- Lin K.K., Harrell M.I., Oza A.M. et al. *BRCA* reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov* 2019;9(2):210–9. DOI: 10.1158/2159-8290.
- Pishvaian M., Chang D., Wolfgang C., Jonathan B. *BRCA2* secondary mutation-mediated resistance to platinum and PARP inhibitor-based therapy in pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 2017;116:1021–6. DOI: 10.1038/bjc.2017.40.
- Quigley D., Alumkal J.J., Wyatt A.W. et al. Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of *BRCA2* reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2017;7(9):999–1005. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0146.
- Goodall J., Mateo J., Yuan W. et al. TOPARP-A investigators. Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discov* 2017;7(9):1006–17. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0261.
- 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(10):1475–88. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1485.
- Feng L., Fong K.W., Wang J. et al. RIF1 counteracts *BRCA1*-mediated end resection during DNA repair. *J Biol Chem* 2013;288(16):11135–43. DOI: 10.1074/jbc.M113.457440.
- Escribano-Díaz C., Orthwein A., Fradet-Turcotte A. et al. A cell cycle-dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and *BRCA1*-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol Cell* 2013;49(5):872–83. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.001.
- Zimmermann M., Lottersberger F., Buonomo S.B. et al. 53BP1 regulates DSB repair using RIF1 to control 5' end resection. *Science* 2013;339(6120):700–4. DOI: 10.1126/science.1231573.
- Xu G., Chapman J.R., Brandsma I. et al. REV7 counteracts DNA double-strand break resection and affects PARP inhibition. *Nature* 2015;521(7553):541–4. DOI: 10.1038/nature14328.
- Boersma V., Moatti N., Segura-Bayona S. et al. MAD2L2 controls DNA repair at telomeres and DNA breaks by inhibiting 5' end resection. *Nature* 2015;521(7553):537–40. DOI: 10.1038/nature14216.
- Dev H., Chiang T.W., Lescale C. et al. Shieldin complex promotes DNA end-joining and counters homologous recombination in *BRCA1*-null cells. *Nat Cell Biol* 2018;20(8):954–65. DOI: 10.1038/s41556-018-0140-1.
- Ghezraoui H., Oliveira C., Becker J.R. et al. 53BP1 cooperation with the REV7-shieldin complex underpins DNA structure-specific NHEJ. *Nature* 2018;560(7716):122–7. DOI: 10.1038/s41586-018-0362-1.
- Gupta R., Somyajit K., Narita T. et al. DNA repair network analysis reveals shieldin as a key regulator of NHEJ and PARP inhibitor sensitivity. *Cell* 2018;173(4):972–988.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.050.
- Findlay S., Mingyi J., Abba M. et al. SHLD2/FAM35A co-operates with REV7 to coordinate DNA double-strand break repair pathway choice. *EMBO J* 2018;37:e100158. DOI: 10.15252/embj.2018100158.
- Tomida J., Takata K.I., Bhetawal S. et al. FAM35A associates with REV7 and modulates DNA damage responses of normal and *BRCA1*-defective cells. *EMBO J* 2018;37(12):e99543. DOI: 10.15252/embj.201899543.
- Jaspers J.E., Kersbergen A., Boon U. et al. Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in *BRCA1*-mutated mouse mammary tumors. *Cancer Discov* 2013;3(1):68–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0049.
- Mirman Z., Lottersberger F., Takai H. et al. 53BP1–RIF1–shieldin counteracts DSB resection through CST- and Polα-dependent fill-in. *Nature* 2018;560:112–6. DOI: 10.1038/s41586-018-0324-7.
- 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.
- Robson M., Tung N., Conte P. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):558–66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012.
- Lim J., Yang K., Taylor-Harding B. et al. VEGFR3 inhibition chemosensitizes ovarian cancer stem like cells through down-regulation of *BRCA1* and *BRCA2*. *Neoplasia* 2014;16:343–353.e2.e1-2. DOI: 10.1016/j.neo.2014.04.003.
- Gomez-Roman N., Chong M.Y., Chahal S.K. et al. Radiation responses of 2D and 3D

- glioblastoma cells: A novel, 3D-specific radioprotective role of VEGF/Akt signaling through functional activation of NHEJ. *Mol Cancer Ther* 2020;19:575–89. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1320.
34. Lee E., Matulonis U.A. PARP inhibitor resistance mechanisms and implications for post-progression combination therapies. *Cancers* 2020;12:2054. DOI: 10.3390/cancers12082054.
 35. Lheureux S., Oaknin A., Garg S. et al. Evolve: A post PARP inhibitor clinical translational phase II trial of cediranib-olaparib in ovarian cancer – A Princess Margaret Consortium – GCIG Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:5521. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5521.
 36. Kaplan A.R., Gueble S.E., Liu Y. et al. Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of *BRCA1/2* and *RAD51*. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav4508. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav4508.
 37. Liu J.F., Barry W.T., Birrer M. et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019; 30:551–7. DOI: 10.1093/annonc/mdz018.
 38. Liu J.F., Brady M.F., Matulonis U.A. et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:6003. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6003.
 39. Datta M., Coussens L.M., Nishikawa H. et al. Reprogramming the tumor microenvironment to improve immunotherapy: emerging strategies and combination therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2019;39:165–74. DOI: 10.1200/EDBK_237987.
 40. Schopf F.H., Biehl M.M., Buchner J. The HSP90 chaperone machinery. *Nat Publ Gr* 2017;18(6):345–60. DOI: 10.1038/nrm.2017.20.
 41. Gabbasov R., Benrubi I.D., O'Brien S.W. et al. Targeted blockade of HSP90 impairs DNA-damage response proteins and increases the sensitivity of ovarian carcinoma cells to PARP inhibition. *Cancer Biol Ther* 2019;20:1035–45. DOI: 10.1080/15384047.2019.1595279.
 42. Rehman F.L., Lord C.J., Ashworth A. The promise of combining inhibition of PI3K and PARP as cancer therapy. *Cancer Discov* 2012;2:982–4. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0433.
 43. Matulonis U.A., Wulf G.M., Barry W.T. et al. Phase I dose escalation study of the PI3kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade serous ovarian and breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:512–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw672.
 44. Konstantinopoulos P.A., Barry W.T., Birrer M. et al. Olaparib and specific PI3K inhibitor apelisib for patients with epithelial ovarian cancer: A dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2019;20:570–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30905-7.
 45. Yap T.A., Kristeleit R., Michalarea V. et al. Phase I trial of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib and AKT inhibitor capivasertib in patients with *BRCA1/2* and *non-BRCA1/2* mutant cancers. *Cancer Discov* 2020;20:0163. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0163.
 46. Labrie M., Ju, Z., Litton J.K. et al. Abstract 2070: Exploration of markers of synergistic lethality of PARP and PI3K-Akt-mTOR inhibitors in women's cancers. *Cancer Res* 2019;79(2070):13. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-2070.
 47. Sun C., Fang Y., Yin J. et al. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in *RAS* mutant cancers. *Sci Transl Med* 2017;9(392):eaal5148. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal5148.
 48. Vena F., Jia R., Esfandiari A. et al. MEK inhibition leads to *BRCA2* downregulation and sensitization to DNA damaging agents in pancreas and ovarian cancer models. *Oncotarget* 2018;9:11592–603. DOI: 10.18632/oncotarget.24294.
 49. Ning J.F., Stanciu M., Humphrey M.R. et al. Myc targeted CDK18 promotes ATR and homologous recombination to mediate PARP inhibitor resistance in glioblastoma. *Nat Commun* 2019;10(1):2910. DOI: 10.1038/s41467-019-10993-5.
 50. Burgess B.T., Anderson A.M., McCorkle J.R. et al. Olaparib combined with an ATR or Chk1 inhibitor as a treatment strategy for acquired olaparib-resistant *BRCA1* mutant ovarian cells. *Diagnostics* 2020; 10:121. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
 51. Wengner A.M., Siemeister G., Lucking U. et al. The novel ATR inhibitor BAY 1895344 is efficacious as monotherapy and combined with DNA damage-inducing or repair-compromising therapies in preclinical cancer models. *Mol Cancer Ther* 2020;19:26–38. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0019.
 52. Schoonen P.M., Kok Y.P., Wierenga E. et al. Premature mitotic entry induced by ATR inhibition potentiates olaparib inhibition-mediated genomic instability, inflammatory signaling, and cytotoxicity in *BRCA2*-deficient cancer cells. *Mol Oncol* 2019;13:2422–40. DOI: 10.1002/1878-0261.12573.
 53. Brill E., Yokoyama T., Nair J. et al. Prexasertib, a cell cycle checkpoint kinases 1 and 2 inhibitor, increases in vitro toxicity of PARP inhibition by preventing Rad51 foci formation in *BRCA* wild type high-grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2017;8:111026–40. *Cancers* 2020;12:2054. DOI: 10.18632/oncotarget.22195.
 54. Parmar K., Kochupurakkal B.S., Lazaro J.B. et al. The CHK1 inhibitor prexasertib exhibits monotherapy activity in high-grade serous ovarian cancer models and sensitizes to PARP inhibition. *Clin Cancer Res* 2019;25:6127–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0448.
 55. Do K.T., Hill S.J., Kochupurakkal B. et al. Abstract CT232: Phase I combination study of the CHK1 inhibitor prexasertib (LY2606368) and olaparib in patients with high-grade serous ovarian cancer and other advanced solid tumors. *Cancer Res* 2019;79(CT232):13. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT232.
 56. Hamilton E., Falchhook G.S., Wang J.S. et al. Abstract CT025: Phase Ib study of adavosertib in combination with olaparib in patients with refractory solid tumors: Dose escalation. *Cancer Res* 2019;79:CT025. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT025.
 57. Fang Y., McGrail D.J., Sun C. et al. Sequential therapy with PARP and WEE1 inhibitors minimizes toxicity while maintaining efficacy. *Cancer Cell* 2019;35:851–67.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.001.
 58. Sun C., Yin J., Fang Y. et al. BRD4 inhibition is synthetic lethal with PARP inhibitors through the induction of homologous recombination deficiency. *Cancer Cell* 2018;33:401–16.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.019.
 59. Yang L., Zhang Y., Shan W. et al. Repression of BET activity sensitizes homologous recombination-proficient cancers to PARP inhibition. *Sci Transl Med* 2017;9(400):eaal1645. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal1645.
 60. Wilson A.J., Stubbs M., Liu P. et al. The BET inhibitor INCB054329 reduces homologous recombination efficiency and augments PARP inhibitor activity in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;149:575–84. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.049.
 61. Pantelidou C., Sonzogni O., De Oliveria Taveira M. et al. PARP inhibitor efficacy depends on CD8 + T-cell recruitment via intratumoral STING pathway activation in *BRCA*-deficient models of triple-negative breast cancer. *Cancer Discov* 2019;9:722–37. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1218.
 62. Shen J., Zhao W., Ju Z. et al. PARPi Triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of *BRCA* status. *Cancer Res* 2019;79:311–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1003.
 63. Chabanon R.M., Lord C.J., Postel-Vinay S. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest*

- 2019;129(3):1211–28.
DOI: 10.1172/JCI123319.
64. Huang J., Wang L., Cong Z. et al. The PARP1 inhibitor BMN 673 exhibits immunoregulatory effects in a *BRCA1*(–/–) murine model of ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463:551–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.083.
65. Wang Z., Sun K., Xiao Y. et al. Niraparib activates interferon signaling and potentiates anti-PD-1 antibody efficacy in tumor models. *Sci Rep* 2019;9(1):1853. DOI: 10.1038/s41598-019-38534-6.
66. Ding L., Kim H.J., Wang Q. et al. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in *BRCA1*-deficient ovarian cancer. *Cell Rep* 2018;25:2972–80.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.054.
67. Kis-Toth K., Szanto A., Thai T.-H., Tsokos G.C. Cytosolic DNA-activated human dendritic cells are potent activators of the adaptive immune response. *J Immunol* 2011;187:1222–34. DOI: 10.4049/jimmunol.1100469.
68. Reisländer T., Lombardi E.P., Groelly F.J. et al. *BRCA2* abrogation triggers innate immune responses potentiated by treatment with PARP inhibitors. *Nat Commun* 2019;10(1):3143. DOI: 10.1038/s41467-019-11048-5.
69. Son M., Porat A., He M. et al. C1q and HMGB1 reciprocally regulate human macrophage polarization. *Blood* 2016;128:2218–28. DOI: 10.1182/blood-2016-05-719757.
70. Yang M., Liu L., Xie M. et al. Poly-ADP-ribosylation of HMGB1 regulates TNFSF10/TRAIL resistance through autophagy. *Autophagy* 2015;11:214–24. DOI: 10.4161/15548627.2014.994400.
71. Jiao S., Xia W., Yamaguchi H. et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res* 2017;23:3711–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.
72. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A. et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019;5:1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
73. Lampert E.J., Zimmer A.S., Padgett M.R. et al. Combination of PARP inhibitor olaparib, and PD-L1 inhibitor durvalumab, in recurrent ovarian cancer: A proof-of-concept phase 2 study. *Clin Cancer Res* 2020;26(16):4268–79. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0056.
74. Asante D.B., Calapre L., Ziman M. et al. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time? *Cancer Lett* 2020;468:59–71. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.014.

Вклад авторов

А.И. Стукань: концепция статьи, редактирование текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.Ю. Горьянова, О.А. Гончарова: концепция статьи, редактирование текста рукописи;

З.К. Хачмамук: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

С.В. Шаров: обзор публикаций по теме статьи.

В.В. Дуров: анализ данных КТ и МРТ.

Authors' contributions

A.I. Stukan: concept and design of the study, editing the article, getting data for analysis, analyzing the received data, review of publications on the subject of the article, writing the article;

A.Yu. Goryainova, O.A. Goncharova: concept and design of the study, editing the article;

Z.K. Kchachmamuk: getting data for analysis, analyzing the received data, writing the article;

S.V. Sharov: review of publications on the subject of the article;

V.V. Durov: analysis of CT, MRI data.

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.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.