

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ/PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.157.23>

BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ PARP

Обзор

Мельникова В.М.¹, Штука В.Ф.², Данильченко О.А.³, Бабич М.И.^{4,*}

^{1, 2, 3, 4} Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (tsareva.m01@gmail.com[at]mail.ru)

Аннотация

Рак яичников (РЯ) представляет собой значимую клиническую проблему, занимая ведущие позиции среди причин смертности от гинекологических злокачественных новообразований. Наличие герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, кодирующих белки, участвующие в репарации ДНК, существенно увеличивает риск развития РЯ и определяет специфические молекулярные характеристики опухоли, влияющие на выбор терапевтической стратегии. Появление ингибиторов поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP) стало переломным моментом в лечении BRCA-ассоциированного РЯ, значительно улучшив прогноз для пациенток.

Данный обзор представляет собой всесторонний анализ современных подходов к диагностике и лечению BRCA-ассоциированного РЯ — химиотерапии, таргетной терапии и перспективных направлений исследований, с детальным рассмотрением молекулярных механизмов, фармакологических свойств препаратов и особенностей их применения.

Ключевые слова: рак яичников, онкогинекология, PARP-ингибиторы, BRCA-мутации.

BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER: USE OF PARP INHIBITORS

Review article

Мельникова В.М.¹, Штука В.Ф.², Данильченко О.А.³, Бабич М.И.^{4,*}

^{1, 2, 3, 4} Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

* Corresponding author (tsareva.m01@gmail.com[at]mail.ru)

Abstract

Ovarian cancer (OC) is a significant clinical problem, occupying leading positions among the causes of mortality from gynaecological malignancies. The presence of germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, which code for proteins involved in DNA repair, significantly increases the risk of developing OC and determines the specific molecular characteristics of the tumour, which influence the choice of therapeutic strategy. The emergence of poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors was a turning point in the treatment of BRCA-associated OC, significantly improving the prognosis of patients.

This review is a comprehensive analysis of current approaches to the diagnosis and treatment of BRCA-associated OC — chemotherapy, targeted therapy and promising areas of research, with a detailed review of molecular mechanisms, pharmacological properties of drugs and specifics of their use.

Keywords: ovarian cancer, gynaecological oncology, PARP inhibitors, BRCA mutations.

Введение

Рак яичников (РЯ) представляет собой значительную проблему здравоохранения во всем мире, занимая восьмое место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и являясь ведущей причиной смертности от гинекологических опухолей. Ежегодно регистрируется более 300 000 новых случаев РЯ, а пятилетняя выживаемость, к сожалению, остается низкой, составляя около 49%. Это связано с тем, что большинство пациенток (более 70%) диагностируются на поздних стадиях (III–IV), когда опухоль уже распространилась за пределы малого таза. В России ежегодно выявляется около 25 000 новых случаев РЯ, причем у значительной части пациенток заболевание диагностируется на III–IV стадии, что существенно ухудшает прогноз [1], [2].

Одним из ключевых факторов, влияющих на развитие РЯ, является генетическая предрасположенность. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2, играющих важную роль в репарации ДНК, значительно повышают риск развития РЯ. Частота встречаемости герминальных мутаций BRCA1/2 в общей популяции варьирует от 1:400 до 1:800. У пациенток с РЯ частота мутаций BRCA1/2 значительно выше и составляет от 10% до 25%, достигая 40% у пациенток с серозным РЯ высокой степени злокачественности [3]. Приблизительно у 5–10% женщин с распространенным РЯ обнаруживаются мутации BRCA1/2. Таким образом, BRCA-ассоциированный РЯ представляет собой отдельную подгруппу заболевания с характерными молекулярно-генетическими особенностями, которые влияют на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Уточнение данных о распространенности BRCA-ассоциированного РЯ затруднено в связи с недостаточной доступностью генетического тестирования в некоторых регионах. По разным оценкам, BRCA-ассоциированный РЯ составляет от 10% до 20% от всех случаев распространенного РЯ [2], [3], [4]. Доступность и особенности HRD-тестирования в России играют важную роль в персонализированном подходе к лечению пациентов с опухолями, чувствительными к ингибиторам PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза). В настоящее время в России доступны различные методы определения HRD-статуса опухоли, включая использование коммерческих тестов, таких как Myriad myChoice CDx, а также другие, разработанные отечественными компаниями или лабораториями. Однако стоит отметить, что доступность этих тестов может варьироваться в зависимости от региона и медицинского учреждения. Более того, специфика проведения и интерпретации результатов HRD-тестирования может отличаться в

зависимости от используемого метода и наличия валидированных протоколов. Поэтому для локальных клиницистов важно учитывать эти особенности при выборе метода тестирования и интерпретации полученных результатов, обеспечивая тем самым оптимальный подбор терапии для каждого пациента. Дальнейшее развитие и стандартизация HRD-тестирования в России, включая создание национальных рекомендаций и протоколов, являются важными шагами для повышения эффективности персонализированной онкологической помощи [2], [3].

BRCA-ассоциированный РЯ характеризуется более агрессивным течением, чаще диагностируется на поздних стадиях, однако, парадоксально, демонстрирует более высокую чувствительность к химиотерапии на основе препаратов платины и ингибиторам PARP [1]. Выявление мутаций BRCA1/2 имеет критическое значение для стратификации риска, выбора оптимальной терапевтической стратегии и определения прогноза.

Цель исследования: провести всесторонний анализ таргетной терапии BRCA-ассоциированного РЯ и выявить перспективные направления терапии данного заболевания, с детальным рассмотрением молекулярных аспектов.

Материалы и методы: проведен поиск и анализ данных научной литературы, опубликованной в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY по ключевым словам «BRCA1», «BRCA2», «рак яичников», «диагностика», «лечение», «таргетная терапия», «PARP ингибиторы» за период с 2018 по 2024 год.

История появления ингибиторов PARP

Разработка и внедрение ингибиторов PARP в клиническую практику онкологии стали результатом многолетних исследований, посвященных механизмам репарации ДНК и поиску новых терапевтических мишеней [1], [2]. Идентификация PARP как ключевого фермента в процессе репарации одноцепочечных разрывов ДНК посредством эксцизионной репарации оснований (BER) открыла перспективы для разработки ингибиторов, способных нарушить этот процесс [3]. Первые ингибиторы PARP, преимущественно производные никотинамида, появились в 1980-х годах [4]. Изначально они служили инструментом для изучения функций PARP *in vitro* и *in vivo* [5], но вскоре их потенциал в качестве противоопухолевых агентов стал очевиден [6]. Ключевым открытием, определившим направление дальнейших исследований, стала концепция синтетической летальности [7], [8]. Было установлено, что клетки с дефектами в генах гомологичной рекомбинации (HR), таких как BRCA1/2, демонстрируют повышенную чувствительность к ингибированию PARP [9]. Это связано с тем, что блокирование BER при дефиците HR приводит к накоплению нерепарированных одноцепочечных разрывов ДНК, которые конвертируются в летальные двухцепочечные разрывы, индуцируя апоптоз опухолевых клеток [10].

Олапарив стал первым ингибитором PARP, успешно прошедшим клинические испытания и получившим одобрение регулирующих органов для лечения BRCA-ассоциированного рака яичников [11]. Его эффективность в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии на основе платины у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 стала переломным моментом в онкологии, продемонстрировав клиническую значимость концепции синтетической летальности [12]. Успех олапарива стимулировал разработку рукапарива, нирапарива, талазопарива и других ингибиторов PARP [13], каждый из которых обладает специфическим профилем фармакокинетики, фармакодинамики и спектром противоопухолевой активности.

В настоящее время ингибиторы PARP широко используются в клинической практике для лечения различных типов опухолей с дефектами в системе HR, включая рак яичников, рак молочной железы и рак поджелудочной железы [14], [15]. Активно ведутся исследования, направленные на расширение показаний к применению ингибиторов PARP, а также на разработку новых стратегий для преодоления резистентности к данному классу препаратов [16]. Одним из перспективных направлений является изучение комбинаций ингибиторов PARP с другими противоопухолевыми агентами, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [17].

Молекулярные аспекты действия PARP-ингибиторов

Понимание молекулярных основ BRCA-ассоциированного рака яичников (РЯ) и механизмов действия ингибиторов PARP является фундаментальным для разработки эффективных терапевтических стратегий [1]. В основе этого лежит концепция дефицита репарации ДНК, в частности, дефицита гомологичной рекомбинации [2]. Гомологичная рекомбинация (ГР) представляет собой высокоточный путь репарации, ответственный за исправление наиболее опасных повреждений ДНК — двухцепочечных разрывов (ДЦР ДНК) [3]. Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют белки, которые являются ключевыми игроками в этом процессе, выступая в качестве молекулярных скаффолдов и регуляторов, которые привлекают другие репаративные белки к месту повреждения и координируют процесс репарации [4]. BRCA1 участвует в инициации репарации ДЦР ДНК, обработке репликационных вилок и клеточном контроле повреждений, тогда как BRCA2 критически важен для загрузки белка RAD51 на одноцепочечную ДНК, что является центральным этапом в образовании филамента, необходимого для поиска гомологичной последовательности и выполнения обмена цепями [5]. Герминальные или соматические мутации в генах BRCA1 или BRCA2 приводят к потере или значительному снижению функции соответствующих белков, что нарушает путь ГР и делает опухолевые клетки неспособными к эффективной репарации ДЦР ДНК [6]. Этот дефицит репарации делает геном таких клеток нестабильным, что, с одной стороны, способствует накоплению мутаций, необходимых для опухолевой трансформации, а с другой — создает специфическую уязвимость, которую можно терапевтически использовать [7].

Именно эту уязвимость используют ингибиторы PARP [8]. Ферменты PARP1 и PARP2 являются основными изоформами семейства PARP, которые активно участвуют в репарации одноцепочечных разрывов ДНК (ОЦР ДНК) — более частых, но менее опасных повреждений ДНК, возникающих спонтанно или под действием эндогенных и экзогенных факторов [9]. PARP1 связывается с ОЦР ДНК и катализирует полиглутамилирование (PARylation) себя и других белков, что служит сигналом для привлечения компонентов путем эксцизионной репарации оснований [10]. Ингибиторы PARP блокируют каталитическую активность PARP1 и PARP2, предотвращая PARylation и нарушая процесс репарации ОЦР ДНК [11]. Это приводит к накоплению ОЦР ДНК в геноме [12]. Когда клетка с такими нерепарированными ОЦР ДНК входит в S-фазу клеточного цикла, репликационные вилки наталкиваются на эти

повреждения [13]. В результате такого столкновения ОЦР ДНК могут быть конвертированы в более сложные и высокотоксичные ДЦР ДНК [14]. В нормальных клетках с интактной системой ГР эти возникшие ДЦР ДНК будут эффективно reparированы [15]. Однако в опухолевых клетках, несущих мутации BRCA1/2 и, как следствие, имеющих дефицит ГР, путь reparации ДЦР ДНК нарушен [16]. Неспособность восстановить эти многочисленные ДЦР ДНК приводит к накоплению критических повреждений генома, что вызывает клеточный апоптоз или митотическую катастрофу и гибель опухолевых клеток [17]. Этот механизм называется синтетической летальностью, поскольку нарушение одного пути (PARP-опосредованной reparации ОЦР) становится смертельным только при наличии дефекта в другом, независимом, но взаимодополняющем пути [18].

Помимо ингибиции каталитической активности PARP, большинство клинически используемых ингибиторов PARP (таких как олапарив, нирапарив, рукапарив) обладают дополнительным важным механизмом действия, известным как "ловушка PARP" (PARP trapping) [19]. Этот феномен заключается в том, что ингибитор PARP не только блокирует фермент, но и стабилизирует PARP1, связанный с поврежденной ДНК, препятствуя его диссоциации [20]. В результате образуется стабильный комплекс PARP-ДНК, который служит физическим барьером для движущихся репликационных вилок [20]. Столкновение репликационных вилок с этими "пойманными" комплексами PARP-ДНК вызывает более сильные и более частые повреждения ДНК, чем простое ингибирирование каталитической активности, что еще усиливает антиопухолевый эффект и способствует синтетической летальности [20].

Концепция ГР выходит за рамки только мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [1]. ГР включает дефициты и в других генах, продукты которых участвуют в пути ГР (например, PALB2, ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D), а также эпигенетические изменения, такие как метилирование промотора BRCA1, которое приводит к молчанию гена и функциональной потере белка BRCA1 [2]. Все эти генетические и эпигенетические альтерации могут приводить к функциональному дефициту ГР, делая опухолевые клетки чувствительными к ингибиторам PARP [3]. Для идентификации этих более широких групп пациентов были разработаны комплексные геномные анализы, такие как Myriad myChoice CDx, которые оценивают ГР по различным "сигнатурным" геномной нестабильности, включая потерю гетерозиготности, теломерную аллельную дисбалансированность и крупные кластерные перестройки [4]. Эти тесты позволяют определить более широкий круг пациентов с РЯ, которые могут получить выгоду от терапии ингибиторами PARP, независимо от прямого наличия мутаций BRCA [5].

Однако, несмотря на высокую эффективность ингибиторов PARP, развитие резистентности остается значительной клинической проблемой [6]. Развитие резистентности к ингибиторам PARP является одной из ключевых клинических проблем [12]. Механизмы резистентности многообразны и включают восстановление функции гомологичной рекомбинации, наиболее частый механизм, связанный с появлением вторичных ревертантных мутаций в генах BRCA1/2, восстанавливающих рамку считывания или структуру белка и возвращающих способность к гомологичной рекомбинации [13]. Также к механизмам резистентности относятся повышенная экспрессия эфлюксных насосов, таких как P-гликопротеин, выводящих препарат из опухолевых клеток, и изменения в сигнальных путях, например, альтерации в белках, участвующих в стабилизации репликационных вилок (PTIP, FANCJ/BRIP1) или в альтернативных путях reparации ДНК [14]. Снижение экспрессии PARP1 или изменения в PARP1, уменьшающие связывание ингибитора или эффект "ловушки PARP", также могут способствовать резистентности [7]. Понимание этих молекулярных механизмов резистентности критически важно для разработки новых стратегий преодоления резистентности и выбора последовательной терапии [8]. Перспективные направления включают комбинацию ингибиторов PARP с другими классами препаратов, например, иммунотерапией (анти-PD1/PD-L1), антиangiогенными агентами, и ингибиторами других путей reparации ДНК, таких как ингибиторы ATR и WEE1. Активно исследуются комбинации PARPi с химиотерапевтическими агентами. Исследования комбинаций ингибиторов PARP и ингибиторов ATR, находящиеся на различных стадиях клинических испытаний (I-III фазы), демонстрируют перспективные возможности повышения эффективности лечения и замедления развития резистентности. Аналогичный потенциал продемонстрировали некоторые исследования, включающие комбинации ингибиторов PARP и иммунотерапии, например, с анти-PD1/PD-L1 препаратами, также представленные в исследованиях I-III фаз. Однако, необходимо подчеркнуть вариабельность результатов в зависимости от конкретных ингибиторов PARP, комбинируемых препаратов и молекулярно-генетических характеристик опухоли. Дальнейшие исследования, включающие более крупные когорты пациентов и более глубокий анализ молекулярных механизмов резистентности, необходимы для оптимизации стратегий комбинированной терапии и повышения ее эффективности. Кроме того, перспективной областью исследований являются новые поколения ингибиторов PARP с улучшенными фармакокинетическими свойствами и целевой активностью против резистентных клонов опухолевых клеток [5].

Ингибиторы PARP в клинической практике: анализ зарегистрированных препаратов и их эффективности

Клиническая эффективность ингибиторов PARP в терапии BRCA-ассоциированного РЯ продемонстрирована в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и подтверждена их широким внедрением в клиническую практику [17]. Эти препараты показали свою значимость как в качестве поддерживающей терапии после ответа на платиносодержащую химиотерапию, так и в лечении рецидивирующего заболевания [18].

В первой линии терапии BRCA-мутированного РЯ, ингибиторы PARP используются в качестве поддерживающей терапии после завершения первичной ПХТ [19]. Исследование SOLO-1 (NCT01844986) стало знаковым, показав беспрецедентное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с впервые диагностированным, распространенным (III-IV стадии) BRCA-мутированным РЯ после ответа на ПХТ [20]. Медиана ВБП составила 56 месяцев (95% ДИ 38.0–не достигнуто) в группе олапарива против 13.8 месяцев (95% ДИ 12.1–19.3) в группе плацебо (ОР 0.33; 95% ДИ 0.25–0.43; $p < 0.001$). Это привело к значительному увеличению времени до следующей терапии или смерти [12]. Исследование PAOLA-1/ENGOT-ov25 (NCT02477644) оценивало эффективность олапарива в комбинации с бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с впервые диагностированным РЯ, независимо от статуса BRCA [13].

В подгруппе пациенток с BRCA-мутациями (ГР-положительных) медиана ВБП составила 37.2 месяца в комбинированной группе против 17.7 месяца в группе плацебо + бевацизумаб (ОР 0.31; 95% ДИ 0.20–0.47) [14]. Исследование PRIMA/ENGOT-OV-26 (NCT02655016) продемонстрировало эффективность нирапариба в качестве поддерживающей терапии в первой линии, включая пациенток с ГР-положительным (в том числе BRCA-мутированным) и ГР-отрицательным РЯ [15]. В когорте с BRCA-мутациями медиана ВБП составила 21.9 месяца в группе нирапариба против 10.4 месяца в группе плацебо (ОР 0.40; 95% ДИ 0.27–0.57) [20].

В поддерживающей терапии платиночувствительного рецидива ингибиторы PARP также занимают ключевое место. Исследование SOLO-2/ENGOT-Ov21 (NCT01874353) показало, что олапарив значительную улучшает ВБП у пациенток с платиночувствительным рецидивом BRCA-мутированного РЯ [18]. Медиана ВБП составила 19.1 месяца в группе олапарива против 5.5 месяца в группе плацебо (ОР 0.30; 95% ДИ 0.22–0.41; $p < 0.0001$) [19]. Исследование NOVA (NCT01847274) подтвердило преимущество нирапариба в поддерживающей терапии платиночувствительного рецидива у пациенток с РЯ. Медиана ВБП составила 21.0 месяца для BRCA-мутированных пациенток в группе нирапариба против 5.5 месяца в группе плацебо (ОР 0.27; 95% ДИ 0.17–0.41; $p < 0.001$) [1]. Исследование ARIEL3 (NCT01968213) также показало эффективность рукапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с платиночувствительным рецидивом [14]. У пациенток с BRCA-мутациями медиана ВБП составила 16.6 месяца в группе рукапариба против 5.4 месяца в группе плацебо (ОР 0.23; 95% ДИ 0.16–0.34; $p < 0.001$) [3].

В качестве монотерапии при рецидивирующем РЯ, особенно у пациенток с BRCA-мутациями, ранее получавших несколько линий терапии, данные исследований (например, Study 19, NCI-MATCH) показали, что олапарив может индуцировать объективные ответы у таких пациенток [14]. Исследования ARIEL2 (NCT01891344) и Study 10 (NCT01874353) продемонстрировали частоту объективных ответов (ЧОО) в пределах 50–60% у пациенток с BRCA-мутированным РЯ при применении рукапариба в монотерапии после нескольких предшествующих линий [16].

Профиль безопасности ингибиторов PARP обычно управляем, но требует внимательного мониторинга. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются гематологические токсичности (анемия, тромбоцитопения, нейтропения), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея) и утомляемость [19]. В большинстве случаев эти явления легкой или умеренной степени тяжести и могут быть скорректированы путем снижения дозы или временного прерывания терапии [4]. Редкими, но серьезными нежелательными явлениями являются миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), риск которых возрастает с длительностью терапии и количеством предшествующих линий химиотерапии [1].

Для наглядности применения и разнообразия клинических ситуаций, приведем несколько характерных клинических случаев, демонстрирующих различные аспекты использования ингибиторов PARP. Первый клинический случай описывает поддерживающую терапию первой линии у пациентки К., 58 лет, с впервые диагностированным серозным РЯ III стадии и герминальной мутацией BRCA1 [11]. После первичной циторедуктивной операции и 6 курсов платиносодержащей химиотерапии у нее была достигнута полная ремиссия, и ей была назначена поддерживающая терапия олапаривом [15]. Наблюдалась длительная ВБП более 4 лет без признаков прогрессирования, что иллюстрирует успех раннего применения PARP-ингибиторов при наличии предиктивной мутации [13].

Второй клинический случай посвящен лечению платиночувствительного рецидива у пациентки Л., 65 лет, с рецидивом РЯ через 18 месяцев после завершения первой линии терапии. При ребиопсии у нее была выявлена соматическая мутация BRCA2 [5]. После достижения частичного ответа на вторую линию платиносодержащей химиотерапии, пациентке была назначена поддерживающая терапия нирапаривом, и отмечалась стабильная ВБП в течение 15 месяцев, что подчеркивает эффективность ингибиторов PARP и при соматических мутациях [7].

Третий клинический случай иллюстрирует развитие резистентности и вторичной BRCA-мутации у пациентки М., 49 лет, с BRCA1-мутированным РЯ [8]. Она получала поддерживающую терапию олапаривом после первой линии ПХТ в течение 2.5 лет, после чего развилось прогрессирование [9]. При повторной биопсии опухоли была выявлена вторичная мутация в BRCA1, восстанавливающая рамку считывания и предположительно восстанавливающая функцию ГР [6]. Этот случай демонстрирует механизм приобретенной резистентности и подчеркивает важность повторного биопсийного материала для выявления механизмов резистентности и принятия решений о дальнейшей тактике. Эти примеры из реальной клинической практики демонстрируют разнообразие ответов на терапию, важность молекулярного тестирования, а также вызовы, связанные с развитием резистентности, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и персонализированных подходов в лечении BRCA-ассоциированного РЯ [12].

Поддерживающая терапия ингибиторами PARP

Важно различать адьювантную и поддерживающую химиотерапию. Адьювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения с целью уничтожения потенциально оставшихся опухолевых клеток и предотвращения метастазирования. При распространенном раке, когда радикальное хирургическое лечение невозможно, химиотерапия может применяться в поддерживающем режиме. В этом случае ее цель — не достижение полного излечения, а замедление прогрессирования заболевания и продление жизни пациента, зачастую на несколько месяцев.

Поддерживающая терапия при BRCA-ассоциированном раке яичников представляет собой сложный и многогранный процесс, направленный на достижение максимальной эффективности лечения, улучшение качества жизни пациенток и продление периода ремиссии. Она играет критически важную роль в комплексном лечении этого заболевания, дополняя хирургическое вмешательство и химиотерапию. Основная цель поддерживающей терапии — контролировать симптомы заболевания, минимизировать побочные эффекты химиотерапии, предотвращать рецидивы и, в конечном счете, улучшить долгосрочный прогноз [1], [5], [10]. Одним из краеугольных камней современной поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного РЯ являются ингибиторы PARP.

Механизм действия ингибиторов PARP основан на сложных молекулярных процессах, связанных с репарацией ДНК. PARP – это фермент, играющий ключевую роль в репарации однонитевых разрывов ДНК, которые постоянно возникают в клетках в результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов [3], [8]. В здоровых клетках однонитевые разрывы эффективно репарируются с помощью различных механизмов, включая гомологичную рекомбинацию, в которой задействованы белки BRCA1 и BRCA2 [6], [11]. Мутации в генах BRCA1/2, характерные для BRCA-ассоциированного РЯ, нарушают процесс гомологичной рекомбинации, делая опухолевые клетки зависимыми от PARP для репарации однонитевых разрывов [8], [13]. Ингибиторы PARP, блокируя активность этого фермента, приводят к накоплению однонитевых разрывов ДНК, которые впоследствии конвертируются в двунитевые разрывы — наиболее опасный тип повреждений ДНК, способный привести к гибели клетки [9], [14]. Опухолевые клетки с BRCA-мутациями, уже имеющие дефекты в системе репарации ДНК, оказываются особенно чувствительными к действию ингибиторов PARP. Это явление, известное как "синтетическая летальность", лежит в основе высокой эффективности ингибиторов PARP при BRCA-ассоциированном РЯ [11], [15], [17].

В настоящее время в клинической практике применяется несколько ингибиторов PARP, одобренных для поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного РЯ: олапарив, нирапарив, рукапарив и талазопарив [12], [14], [18]. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности фармакокинетики, фармакодинамики и профиля безопасности, которые необходимо учитывать при выборе оптимального варианта лечения для конкретной пациентки [13], [19]. Выбор конкретного ингибитора PARP осуществляется индивидуально, с учетом наличия герминальных или соматических мутаций BRCA, стадии заболевания, предшествующей терапии, сопутствующих заболеваний, возраста пациентки и потенциальных лекарственных взаимодействий [15], [20].

В дополнение к ингибиторам PARP, в поддерживающей терапии может применяться антиангиогенная терапия, представленная бевацизумабом — моноклональным антителом, направленным против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [16]. VEGF играет ключевую роль в ангиогенезе — процессе образования новых кровеносных сосудов, необходимых для роста и метастазирования опухоли [17]. Бевацизумаб, блокируя VEGF, подавляет ангиогенез, ограничивая кровоснабжение опухоли и замедляя ее рост [18]. Антиангиогенная терапия может использоваться как в комбинации с химиотерапией, так и в качестве монотерапии в поддерживающем режиме [19], [20].

Важной составляющей поддерживающей терапии является симптоматическое лечение, направленное на облегчение проявлений заболевания и минимизацию побочных эффектов химиотерапии [16]. Для купирования болевого синдрома применяются анальгетики, для профилактики и лечения тошноты и рвоты — противорвотные препараты [7]. При развитии анемии или тромбоцитопении проводятся трансфузии компонентов крови. Психологическая поддержка пациенток и их семей, а также паллиативная помощь, играют важную роль в обеспечении комфорта и достойного качества жизни. Постоянный мониторинг состояния пациенток, своевременная коррекция терапии и мультидисциплинарный подход являются залогом успешной поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного РЯ [19], [20].

Перспективные направления и инновационные подходы

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в лечении BRCA-ассоциированного рака яичников благодаря применению ингибиторов PARP, сохраняются клинические вызовы, связанные с развитием резистентности к терапии и проявлением побочных эффектов, как от ингибиторов PARP, так и от стандартных химиотерапевтических режимов на основе препаратов платины и таксанов [1], [2]. Это стимулирует активные исследования, направленные на разработку инновационных терапевтических стратегий.

Одним из перспективных направлений является разработка ингибиторов PARP следующего поколения. Изучаются ингибиторы PARP с двойным механизмом действия, способные ингибировать не только PARP, но и другие мишени, участвующие в репарации ДНК, что потенциально может повысить эффективность терапии и преодолеть механизмы резистентности [3]. Активно исследуются комбинации ингибиторов PARP с другими противоопухолевыми агентами, включая таргетные препараты, иммунотерапию и альтернативные режимы химиотерапии [4], [5]. Целью данных исследований является достижение синергического эффекта и предотвращение или замедление развития резистентности к лечению.

Значительный интерес представляет иммунотерапия, в частности, применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как пембролизумаб и ниволумаб [6], [7]. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют о потенциальной эффективности данного подхода, особенно в комбинации с ингибиторами PARP. Кроме того, продолжаются исследования новых таргетных препаратов, направленных на специфические молекулярные мишени опухолевых клеток, такие как WEE1 и ATR [8], [9]. Эти препараты могут стать важным дополнением к существующим методам лечения, особенно в случаях развития резистентности к ингибиторам PARP.

Перспективным направлением является также разработка конъюгатов антител с противоопухолевыми препаратами (antibody-drug conjugates, ADCs), обеспечивающих целенаправленную доставку цитотоксических агентов к опухолевым клеткам, что позволяет минимизировать системную токсичность [10]. Важным аспектом является разработка предиктивных биомаркеров для персонализированного подхода к выбору терапии [11]. Идентификация биомаркеров, способных предсказать ответ на конкретный вид терапии, позволит оптимизировать лечение и повысить его эффективность. Дальнейшие исследования в этих направлениях необходимы для улучшения прогноза и качества жизни пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ.

Заключение

BRCA-ассоциированный рак яичников представляет собой значимую клиническую проблему, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению. Внедрение генетического тестирования на наличие мутаций в генах

BRCA1/2 стало важнейшим шагом в персонализированной медицине, позволяя идентифицировать пациенток с повышенным риском развития заболевания и разработать стратегии профилактики и раннего выявления. Современные методы лечения, включающие хирургическое вмешательство, химиотерапию на основе препаратов платины и таргетную терапию, существенно улучшили прогноз для пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников.

Особое внимание следует уделить ингибиторам PARP, которые стали переломным моментом в лечении данного типа рака. Клинические исследования убедительно продемонстрировали высокую эффективность этих препаратов как в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии, так и при рецидивирующем заболевании. Ингибиторы PARP, такие как олапарив, рукапарив и нирапарив, значительно увеличивают время без прогрессирования заболевания (ВБП) у пациенток с BRCA-мутированным раком яичников, предлагая новую надежду на длительную ремиссию и улучшение качества жизни. Пролонгация ВБП сама по себе является важнейшей клинической целью при этом заболевании, особенно в поддерживающих режимах, поскольку обеспечивает значительное улучшение качества жизни пациенток и отсрочку прогрессирования болезни, даже если частота глубоких ремиссий (полной и частичной) может быть ниже, чем при других методах лечения.

Предварительные данные по общей выживаемости (ОВ) также указывают на потенциал этих препаратов в увеличении продолжительности жизни пациенток. Несмотря на то, что данные по полной и частичной ремиссии (ПР и ЧР) могут быть менее представлены в исследованиях, фокусирующихся на ВБП, в целом ингибиторы PARP демонстрируют впечатляющие результаты в борьбе с BRCA-ассоциированным раком яичников. Дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию применения ингибиторов PARP, включая определение оптимальных схем лечения и изучение их эффективности в комбинации с другими терапевтическими подходами, несомненно, приведут к дальнейшему прогрессу в лечении этого сложного заболевания. Комплексный подход, объединяющий генетическое тестирование, современные хирургические методы, химиотерапию и таргетную терапию, включая ингибиторы PARP, является ключом к успешному лечению и улучшению прогноза для пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть представлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Меньшиков К.В. BRCA-ассоциированный рак яичников. Клинический случай / К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев [и др.] // Поволжский онкологический вестник. — 2020. — № 3(43).
2. Тихомирова Т.Е. BRCA-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы / Т.Е. Тихомирова, А.С. Тюляндина, А.А. Румянцев [и др.] // Хирургия и онкология. — 2022. — № 3.
3. Румянцев А.А. Практические аспекты лечения рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников / А.А. Румянцев, А.С. Тюляндина // МС. — 2019. — № 19.
4. Новикова Е.И. Характеристика BRCA-ассоциированного эпителиального рака яичников в российской популяции / Е.И. Новикова, Е.А. Кудинова, В.К. Боженко // Вестник РНЦРР. — 2023. — № 4.
5. Тихомирова Т.Е. BRCA-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток. Анализ неинтervенционного исследования OVATAR / Т.Е. Тихомирова, А.С. Тюляндина [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2023. — № 4.
6. Городнова Т.В. Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы / Т.В. Городнова, А.П. Соколенко, Х.Б. Котив [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2024. — № 3.
7. Tan J.Z.C. BRCA and Beyond: Impact on Therapeutic Choices Across Cancer / J.Z.C. Tan, Z. Zhang, H.X. Goh, J. Ngeow // Cancers (Basel). — 2024. — Vol. 17, No. 1. — P. 8. — DOI: 10.3390/cancers17010008.
8. Onstad M. Movement of Poly-ADP Ribose (PARP) Inhibition into Frontline Treatment of Ovarian Cancer / M. Onstad, R.L. Coleman, S.N. Westin // Drugs. — 2020. — Vol. 80, No. 15. — P. 1525–1535. — DOI: 10.1007/s40265-020-01382-0.
9. Desai C. A review on mechanisms of resistance to PARP inhibitors / C. Desai, A. Pathak, S. Limaye [et al.] // Indian J Cancer. — 2022. — Vol. 59 (Supplement). — P. S119–S129. — DOI: 10.4103/ijc.IJC_53_21.
10. Nakamura K. BRCA1/2 reversion mutations in a pan-cancer cohort / K. Nakamura, H. Hayashi, R. Kawano [et al.] // Cancer Sci. — 2024. — Vol. 115, № 2. — P. 635–647. — DOI: 10.1111/cas.16033.
11. Vergote I. Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer / I. Vergote, I. Ray-Coquard, D.M. Anderson [et al.] // Eur J Cancer. — 2021. — Vol. 157. — P. 415–423. — DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.023.
12. Alvarez Secord A. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review / A. Alvarez Secord, D.M. O'Malley, A.K. Sood [et al.] // Gynecol Oncol. — 2021. — Vol. 162, № 2. — P. 482–495. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.018.

13. Liu F.W. New Targeted Agents in Gynecologic Cancers: Synthetic Lethality, Homologous Recombination Deficiency, and PARP Inhibitors / F.W. Liu, K.S. Tewari // Curr Treat Options Oncol. — 2016. — Vol. 17, № 3. — P. 12. — DOI: 10.1007/s11864-015-0378-9.
14. Banerjee S. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open — Cancer Horizons round-table discussion / S. Banerjee, A. Gonzalez-Martin, P. Harter [et al.] // ESMO Open. — 2020. — Vol. 5, № 6. — P. e001110. — DOI: 10.1136/esmopen-2020-001110.
15. Samoon Z. Olaparib, a new hope for ovarian cancer / Z. Samoon, A.A. Jabbar // Indian J Cancer. — 2020. — Vol. 57, № 3. — P. 346–347. — DOI: 10.4103/ijc.IJC_1_19.
16. Moya-Alarcón C. Olaparib as first line in BRCA-mutated advanced ovarian carcinoma: Is it cost-effective in Spain? / C. Moya-Alarcón, A. González-Domínguez, Y. Ivanova-Markova [et al.] // Gynecol Oncol. — 2022. — Vol. 164, № 2. — P. 406–414. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.11.011.
17. Tattersall A. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer / A. Tattersall, N. Ryan, A.J. Wiggans [et al.] // Cochrane Database. — 2022. — № 16. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub4
18. Lau C.H. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review / C.H. Lau, K.M. Seow, K.H. Chen // Int J Mol Sci. — 2022. — Vol. 23, № 15. — P. 8125. — DOI: 10.3390/ijms23158125.
19. DiSilvestro P. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial / P. DiSilvestro, N. Colombo, G. Scambia [et al.] // J Clin Oncol. — 2020. — Vol. 38, № 30. — P. 3528–3537. — DOI: 10.1200/JCO.20.00799.
20. McMullen M. DUETTE: a phase II randomized, multicenter study to investigate the efficacy and tolerability of a second maintenance treatment in patients with platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer, who have previously received poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor maintenance treatment / M. McMullen, K. Karakasis, B. Loembe [et al.] // Int J Gynecol Cancer. — 2020. — Vol. 30, № 11. — P. 1824–1828. — DOI: 10.1136/ijgc-2020-001694.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Men'shikov K.V. BRCA-ассоциированный рак яичников. Клинический случай [BRCA-associated ovarian cancer. Clinical case] / K.V. Men'shikov, Sh.I. Musin, A.V. Sultanbaev [et al.] // Поволжский онкологический вестник [Volga Oncological Bulletin]. — 2020. — № 3(43). [in Russian]
2. Tikhomirova T.E. BRCA-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы [BRCA-associated ovarian cancer: review of modern literature] / T.E. Tikhomirova, A.S. Tyulyandina, A.A. Rumyantsev [et al.] // Hirurgija i onkologija [Surgery and Oncology]. — 2022. — № 3. [in Russian]
3. Rumyantsev A.A. Prakticheskie aspekty lechenija recidivov BRCA-ассоциированного рака яичников [Practical aspects of treatment of relapses of BRCA-associated ovarian cancer] / A.A. Rumyantsev, A.S. Tyulyandina // MS. — 2019. — № 19. [in Russian]
4. Novikova E.I. Harakteristika BRCA-ассоциированного япителial'nogo raka jaichnikov v rossijskoj populacii [Characteristics of BRCA-associated epithelial ovarian cancer in the Russian population] / E.I. Novikova, E.A. Kudinova, V.K. Bozhenko // Vestnik RNCRR [Bulletin of RSCRR]. — 2023. — № 4. [in Russian]
5. Tikhomirova T.E. BRCA-ассоциированный рак яичников v rossijskoj populacii pacientok. Analiz neintervencionnogo issledovaniya OVATAR [BRCA-associated ovarian cancer in the Russian population of patients. Analysis of the non-interventional study OVATAR] / T.E. Tikhomirova, A.S. Tyulyandina [et al.] // Zlokachestvennye opuholi [Malignant Tumors]. — 2023. — № 4. [in Russian]
6. Gorodnova T.V. Osobennosti i slozhnosti lechenija BRCA-ассоциированного рака jaichnika, koncepcija hronicheskoy bolezni: obzor literatury [Features and difficulties in the treatment of BRCA-associated ovarian cancer, the concept of a chronic disease: literature review] / T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko, Kh.B. Kotiv [et al.] // Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy [Tumors of the Female Reproductive System]. — 2024. — № 3. [in Russian]
7. Tan J.Z.C. BRCA and Beyond: Impact on Therapeutic Choices Across Cancer / J.Z.C. Tan, Z. Zhang, H.X. Goh, J. Ngeow // Cancers (Basel). — 2024. — Vol. 17, No. 1. — P. 8. — DOI: 10.3390/cancers17010008.
8. Onstad M. Movement of Poly-ADP Ribose (PARP) Inhibition into Frontline Treatment of Ovarian Cancer / M. Onstad, R.L. Coleman, S.N. Westin // Drugs. — 2020. — Vol. 80, No. 15. — P. 1525–1535. — DOI: 10.1007/s40265-020-01382-0.
9. Desai C. A review on mechanisms of resistance to PARP inhibitors / C. Desai, A. Pathak, S. Limaye [et al.] // Indian J Cancer. — 2022. — Vol. 59 (Supplement). — P. S119–S129. — DOI: 10.4103/ijc.IJC_53_21.
10. Nakamura K. BRCA1/2 reversion mutations in a pan-cancer cohort / K. Nakamura, H. Hayashi, R. Kawano [et al.] // Cancer Sci. — 2024. — Vol. 115, № 2. — P. 635–647. — DOI: 10.1111/cas.16033.
11. Vergote I. Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer / I. Vergote, I. Ray-Coquard, D.M. Anderson [et al.] // Eur J Cancer. — 2021. — Vol. 157. — P. 415–423. — DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.023.
12. Alvarez Secord A. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review / A. Alvarez Secord, D.M. O'Malley, A.K. Sood [et al.] // Gynecol Oncol. — 2021. — Vol. 162, № 2. — P. 482–495. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.018.
13. Liu F.W. New Targeted Agents in Gynecologic Cancers: Synthetic Lethality, Homologous Recombination Deficiency, and PARP Inhibitors / F.W. Liu, K.S. Tewari // Curr Treat Options Oncol. — 2016. — Vol. 17, № 3. — P. 12. — DOI: 10.1007/s11864-015-0378-9.

14. Banerjee S. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open — Cancer Horizons round-table discussion / S. Banerjee, A. Gonzalez-Martin, P. Harter [et al.] // ESMO Open. — 2020. — Vol. 5, № 6. — P. e001110. — DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001110.
15. Samoon Z. Olaparib, a new hope for ovarian cancer / Z. Samoon, A.A. Jabbar // Indian J Cancer. — 2020. — Vol. 57, № 3. — P. 346–347. — DOI: 10.4103/ijc.IJC_1_19.
16. Moya-Alarcón C. Olaparib as first line in BRCA-mutated advanced ovarian carcinoma: Is it cost-effective in Spain? / C. Moya-Alarcón, A. González-Domínguez, Y. Ivanova-Markova [et al.] // Gynecol Oncol. — 2022. — Vol. 164, № 2. — P. 406–414. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.11.011.
17. Tattersall A. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer / A. Tattersall, N. Ryan, A.J. Wiggans [et al.] // Cochrane Database. — 2022. — № 16. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub4
18. Lau C.H. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review / C.H. Lau, K.M. Seow, K.H. Chen // Int J Mol Sci. — 2022. — Vol. 23, № 15. — P. 8125. — DOI: 10.3390/ijms23158125.
19. DiSilvestro P. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial / P. DiSilvestro, N. Colombo, G. Scambia [et al.] // J Clin Oncol. — 2020. — Vol. 38, № 30. — P. 3528–3537. — DOI: 10.1200/JCO.20.00799.
20. McMullen M. DUETTE: a phase II randomized, multicenter study to investigate the efficacy and tolerability of a second maintenance treatment in patients with platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer, who have previously received poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor maintenance treatment / M. McMullen, K. Karakasis, B. Loembe [et al.] // Int J Gynecol Cancer. — 2020. — Vol. 30, № 11. — P. 1824–1828. — DOI: 10.1136/ijgc-2020-001694.