

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА BRCA2 В ОНКОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Биология

Бизенков Арсений Кириллович

10 «З» класс, Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение
города Москвы «Школа № 1535»

Научный консультант

Ледванов Михаил Юрьевич

д.м.н., президент,

АНО «Академия Естествознания»

ВВЕДЕНИЕ

Объект исследования: закономерности и механизмы передачи, реализации и регуляции наследственных факторов онкогенеза у человека.

Предмет исследования: изучение роли генов BRCA1/ BRCA2 и поли-(АДФ рибоза)-полимеразы (PARP1), в онкогенезе и терапии рака молочной железы и яичника. Анализ истории болезни пациентки с наследственным (мутация BRCA2 гена) раком яичника. Систематизация первичных протоколов клиничко-лабораторных данных исследований, составление и анализ родословной, составление опросника и анализ жалоб и проявлений побочных действий при терапии ингибитором PARP1 препаратом Олапариб.

Актуальность работы. В 2023 г. в Российской Федерации впервые выявлено 674587 случаев злокачественных новообразований (в том числе 307909 и 366678 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Рост данного показателя по сравнению с 2022 годом составил 8,0%. Рак молочной железы (22,5%) является ведущей онкологической патологией у женского населения. Рак яичников составляет 3,8 % [1].

В процессе жизнедеятельности в организме постоянно возникают повреждения ДНК [2]. Мутации, вызванные эндогенными или экзогенными факторами (масштаб генерации которых постоянно возрастает), могут быть изменениями оснований, одноцепочечными (SSB) или двухцепочечными (DSB) разрывами [3]. Неспособность механизмов ДНК репарации правильно восстановить поврежденную ДНК может привести к геномной

нестабильности и в конечном итоге к неуправляемой пролиферации аномальных клеток или опухолевому росту [4].

Понимание функционирования механизмов репарации ДНК и их эндогенной и экзогенной регуляции, в том числе лекарственными препаратами лежит в основе разработки эффективных схем и протоколов лечения онкологических заболеваний. В связи с этим осмысление и систематизация многочисленных данных о роли определенных генов (в первую очередь BRCA1 и BRCA2) в онкогенезе и терапии рака молочной железы и яичника (ведущей онкологической патологии у женщин) принимает особое значение.

Цель исследования.

Провести анализ истории болезни и клинико-лабораторных данных больной раком яичника с выявленной в ряде поколений наследственной мутацией гена BRCA2.

Задачи исследования.

1. Провести систематический анализ данных, имеющихся в литературе о роли мутаций генов BRCA1/ BRCA2 в онкогенезе и терапии рака молочных желез и яичника.

2. Провести анализ истории болезни пациентки «Р» с наследственным (мутация BRCA2 гена) раком яичника.

3. Систематизировать первичные протоколы клинико-лабораторных данных исследований у пациентки «Р».

4. Составить родословную семьи пациентки «Р» и проанализировать наследование мутации BRCA2 гена.

5. Установить вероятную причину развития рака яичника у больной «Р» на основании семейного анамнеза.

6. Составить опросник и провести анализ жалоб и проявлений побочных действий при терапии ингибитором PARP1 Олапарибом.

7. Провести анализ результатов комбинированного лечения больной «Р» распространенным раком яичников с изучением значения биологических маркеров рака яичника в диагностике, а также особенности лечения заболевания.

ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ (ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ БАЗЫ)

Развитие любого опухолевого процесса неразрывно связано с функционированием в организме эффективных механизмов восстановления повреждений ДНК. Одним из важнейших механизмов репарации ДНК является [5] гомологичная рекомбинация (HR).

Гомологичная рекомбинация восстанавливает двухцепочечные разрывы ДНК (Рис. 1). Во время гомологичной рекомбинации шаблоном для восстановления разрыва служит гомологичный участок сестринской хроматиды. С учетом того, что сестринские хроматиды существуют только во время S- и G2-стадий клеточного цикла, репарация повреждения путем гомологичной рекомбинации возможна только в эти периоды.

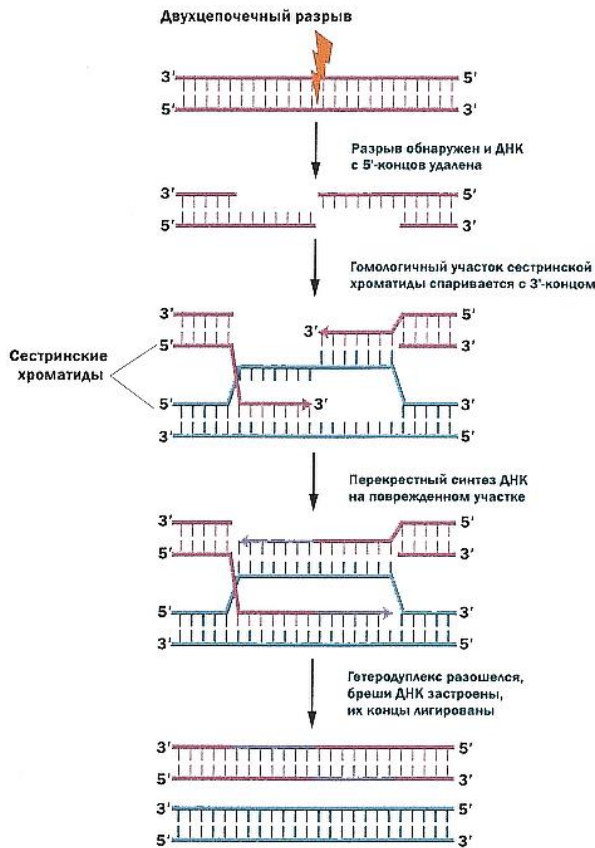


Рис. 1. Стадии гомологичной рекомбинации ДНК

В процессах гомологичной рекомбинации участвует большое количество сложных белков: RAD51 (RAD51 recombinase), RPA (Replication protein A), NBN (нибрин), CHEK2 (чекпойнт-киназа 2), ATR (серин/треонин-специфическая протеинкиназа), ATM (ATM серин/треонин киназа), транскрипционный фактор P53 и другие [6]. Функциональное взаимодействие комплексов этих белков во многом зависит от экспрессии генов BRCA1 и BRCA2.

Ген BRCA1 был открыт в начале 90-х годов XX века [7]. Он расположен на хромосоме 17 (Рис.2).

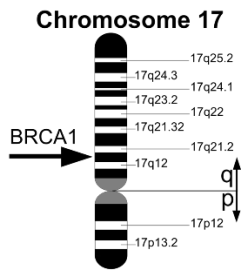


Рис. 2. Генетическая карта хромосомы 17

Этим геном кодируется белок, состоящий из 1863 аминокислот массой в 220 кДа.

Белок BRCA1 обеспечивает не только восстановление поврежденной ДНК, но и вовлечен в многочисленные процессы жизнедеятельности клетки, такие как контроль клеточного цикла, транскрипция, убиквитинизация белков. В структуре данного протеина выделяют несколько основных функциональных участков, основными из них являются RING-домен, расположенный на N-конце, и спаренный BRCT-домен — на C-конце белка. Также необходимо выделить SCD-домен, в котором происходит фосфорилирование белка BRCA1 под воздействием сигнальных систем. Именно с помощью своих функциональных зон белок BRCA1 взаимодействует с другими белками (Рис. 3).

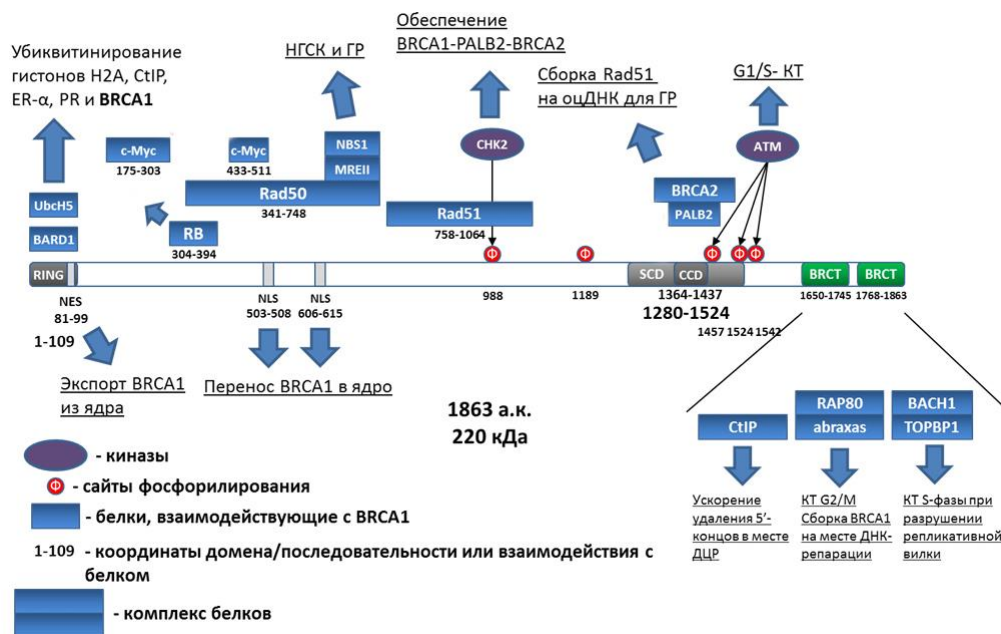


Рис. 3. Схема строения и функционирования белка BRCA1 [8,9]

Ген BRCA2 расположен на хромосоме 13. Этим геном кодируется белок, состоящий из 3418 аминокислот массой в 384 кДа (Рис.4).

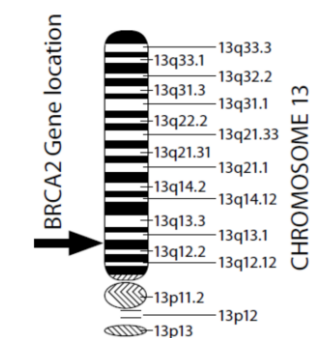


Рис. 4. Генетическая карта хромосомы 13

Функция белка BRCA2 заключается в формировании белкового комплекса RAD51 на одноцепочечной ДНК. Это позволяет осуществлять нахождение гомологичной цепи ДНК, что играет центральную роль в инициации синтеза ДНК с использованием гомологичной цепи в качестве праймера и, в конечном счёте, в HR-опосредованной репарации DSB. Также BRCA2 участвует в контроле правильности прохождения митоза, а его отсутствие приводит к нарушениям числа хромосом (Рис. 5).

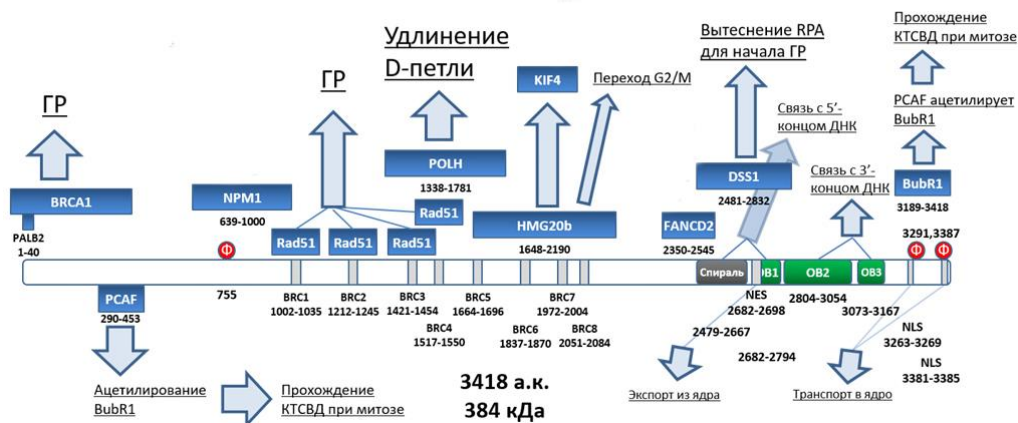


Рис. 5 Схема строения и функционирования белка BRCA2 [8,9]

В случае возникновения в генах BRCA1 и BRCA2 мутаций, нарушается структура кодируемых ими белков и соответственно их функции, в первую очередь восстановление поврежденной ДНК. В генах BRCA1/2 идентифицированы более 2000 мутаций.

Ниже представлены 8 наиболее частых для российской популяции мутаций в генах BRCA1, BRCA2 [10].

1. BRCA 1 (5382insC или с.5266insC);
2. BRCA 1 (4153delA или с.4034delA);
3. BRCA 1 (3819delGTAAA или с.3700delGTAAA);
4. BRCA 1 (185delAG или с.68-69delAG);
5. BRCA 1 (3875delGTCT или с.3756delGTCT);
6. BRCA 1 (Т300G или с.181Т>G);
7. BRCA 1 (2080delA или с.1961delA);
8. BRCA 2 (6174delT или с.5946delT).

Мутации BRCA1/2 обуславливают повышенную вероятность развития рака молочной железы, рака яичников, рака простаты и поджелудочной железы. Около 10% рака молочной железы связаны с мутациями в этих генах. Шанс заболеть раком молочной железы у женщин в возрасте до 80 лет возрастает до 75% [1]. Практически 90% случаев наследственного рака молочной железы у мужчин ассоциировано с герминальными мутациями в гене BRCA2 [11].

Мутации в генах BRCA1/2 имеют одну из самых высоких пенетрантностей среди всех генетически обусловленных опухолевых синдромов и ведут к так называемому синдрому наследственного рака молочной железы и яичников [12].

Процесс гомологичной рекомбинации не единственный механизм репарации ДНК. Восстановление поврежденной ДНК в организме человека имеет несколько альтернативных и взаимодополняющих механизмов. Одним из них является действие поли-(АДФ рибоза)-полимеразы (PARP1), играющей ключевую роль в репарации однонитевых разрывов ДНК. PARP1 способна распознавать и быстро связываться с ДНК в месте однонитевых разрывов, в результате чего запускается процесс эксцизионной репарации (nucleotide excision repair – NER) оснований с участием ДНК-лигаз и ДНК-полимераз (Рис. 6). Всего в процессе NER участвуют около 30 белков, последовательно формирующих на ДНК ансамбли переменного состава [13].

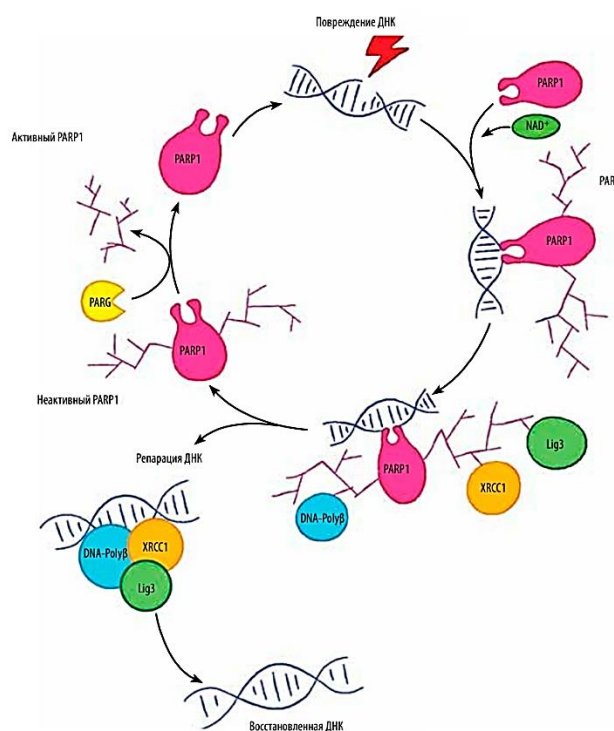


Рис. 6. Механизм PARP1- опосредованной репарации ДНК [13]

PAR – поли-(АДФ-рибоза)

Lig3 – ДНК-лигаза 3

Polβ – ДНК-полимераза бета

Было обнаружено, что клетки с дефектными белками BRCA1/2 неспособны к восстановлению двухцепочечных разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации и полагаются на другие пути для восстановления ДНК, в частности путь PARP, который обнаруживает разрывы одной нити ДНК и активирует ряд эффекторных белков для инициации репарации. Исследованиями Neuhausen S.L., Ozelik H., Southey M.C. et al. (2009) было показано, что ингибирование PARP в присутствии дефицита гомологичной рекомбинации приводит к гибели клеток от грубого генетического расстройства вследствие процесса, который носит название «синтетическая летальность» [14].

Дальнейшими исследованиями были получены удивительные и во многом парадоксальные данные. В организмах с дефектными белками BRCA1/2, лишенных способности к восстановлению двухцепочечных разрывов ДНК (что собственно и приводит к нестабильности генома и росту раковых клеток), ингибирование PARP-опосредованного запасного пути репарации ДНК обеспечивало выраженный терапевтический эффект с уменьшением опухоли [15]. Таким образом, торможение обоих механизмов

репарации ДНК не давало шансов опухолевым клеткам продолжить деление. Но в такой ситуации инактивация двух важнейших механизмов стабилизации генома, казалось бы, лишало все органы и ткани защиты от повреждений ДНК, вызванных эндогенными и экзогенными факторами. Цена такого противоопухолевого эффекта была бы слишком высокой. Однако такая «синтетическая летальность» развивалась преимущественно в опухолевых клетках молочной железы и яичников. Причины такой избирательности до настоящего времени до конца не изучены.

Lukas Semmler с соавторами (2019) предложили четырехкомпонентную модель специфической роли BRCA1/2 мутаций в онкогенезе в тканях молочной железы. Авторы представили систематический обзор существующих концепций, разделив их на 4 категории [16]:

- I. Тканеспецифические различия в уровнях экспрессии BRCA1/2;
- II. Различия в экспрессии белков с дублирующими функциями;
- III. Различия в специфическом клеточном микроокружении ткани молочной железы;
- IV. Участие BRCA1/2 белков в гормональной регуляции пролиферации клеток молочной железы;

Четвертая категория по мнению ряда исследователей является наиболее предпочтительной. Эпидемиологические исследования показали, что у носителей мутации BRCA1 опухолевый процесс почти всегда ограничивается яичником и молочной железой, которые находятся под влиянием половых гормонов [17]. Было показано, что дефицит BRCA1 приводит к повышению активности рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), повышая чувствительность клеток к зависимой от половых гормонов пролиферации тем самым способствуя онкогенезу [18]. Кроме того, BRCA1 регулирует также экспрессию фермента араматазы, обеспечивающего синтез эстрогенов [19]. У женщин даже без мутации BRCA1 отмечается корреляция между уровнем эстрогенов и раком молочной железы [20]. Мутация может значительно усугублять ситуацию. Вероятно, это должно заставить задуматься женщин в постменопаузе о целесообразности использования заместительной терапии эстрогенами.

Учитывая вышеизложенное, становится понятным эффективность прицельного ингибирования PARP-опосредованного пути репарации ДНК у носителей мутации BRCA1/2 при лечении рака молочной железы и яичников.

Первым и наиболее изученным PARP-ингибитором является Олапариб. Препарат зарегистрирован во многих странах, в том числе в России [21].

Выживаемость пациенток без прогрессирования заболевания (ВБП) раком и частота объективных эффектов оказались при назначении Олапариба выше, чем эффективность традиционно применяемых режимов химиотерапии [22].

Олапариб увеличивал ВБП по сравнению с плацебо (традиционная химиотерапия), при этом риск прогрессирования снижался на 70% (рис. 7). Трехлетней ВБП достигли 60% пациенток.



Рис. 7. Снижение риска ВБП [21]

Следует отметить еще одну важную особенность терапии ингибиторами PARP. Обнаружено влияние этих препаратов на системный иммунный ответ [23]. Лечение ингибиторами PARP приводит к выраженному повреждению ДНК преимущественно опухолевых клеток и высвобождению опухолевых антигенов, на которые развивается клеточная иммунная реакция. Комбинированная терапия значительно увеличивала количество опухолевых инфильтрирующих CD3 + Т-клеток и CD8 + цитотоксических Т-клеток [24]. В то же время монотерапия Олапарибом обычно сопровождается значительными изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации "Общие терминологические критерии нежелательных явлений" (СТСАЕ). Описаны даже случаи развития миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый миелоидный лейкоз [25]. В связи с этим поиски новых более эффективных и менее токсичных ингибиторов PARP продолжаются [26]. Достаточно высокая токсичность и ряд побочных эффектов, вызываемых ингибиторами PARP1, заставляют менять стратегию разработки новых ингибиторов PARP1. Поскольку PARP1 состоит из нескольких функциональных доменов и обладает дополнительными активностями, помимо ферментативной, в частности ДНК-связывающей и транскрипционной, активность PARP1 можно регулировать ингибированием этих функциональных доменов. В частности, разрабатываются препараты, направленные на ингибирование связывания PARP1 с ДНК [27,28].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА PARP ОЛАПАРИБА В
ЛЕЧЕНИИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА В
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

Материалы клинических и лабораторных исследований для нашего анализа были любезно представлены из своего архива пациенткой Р. 1954 года рождения. Данные анамнеза собирались непосредственно автором.

В конце ноября 2023 года пациентка отметила непропорциональное уровню питания увеличение живота в объеме, кашель, одышку, выраженную слабость, жидкий стул. При обследовании в НМИЦ им. Н.Н.Пирогова (18.12.2023) обнаружена опухоль яичников. Выполнена лапароскопия, в ходе которой выявлены признаки канцероматоза брюшины. Проведена биопсия узла большого сальника: серозная тубоовариальная карцинома высокой степени злокачественности (high-grade).

Иммуногистохимическое исследование показало отсутствие экспрессии p53 маркера и наличие WT1-маркера. Серозная трубная интраэпителиальная карцинома (СТИК) маточной трубы представляет собой скопления малигнизированного трубного эпителия, в большинстве случаев возникшего в результате нарушения функции гена-супрессора опухолевого роста TP53, которое, в свою очередь, вызывает накопление патологического белка p53 в клетках маточной трубы [29]. Экспрессия белка p53 в клетках свидетельствует об их злокачественной трансформации. Известно наличие корреляционной взаимосвязи между увеличением экспрессии p53, нарастанием морфологической атипии и степени злокачественности. Таким образом, p53-0 маркер хороший прогностический признак для нашей больной.

В тоже время экспрессия WT1-маркера является неблагоприятным признаком. Ген WT1 кодирует одноимённый белок, представляющий собой фактор транскрипции и опухолевый супрессор. Он участвует в росте, созревании и запрограммированной — физиологической — гибели клеток — апоптозе. W. Netinatsunthorn с соавт. (2006) показали, что экспрессия гена WT1 может указывать на неблагоприятный прогноз у пациентов с прогрессирующей серозной эпителиальной карциномой яичников (рис. 8) [30].

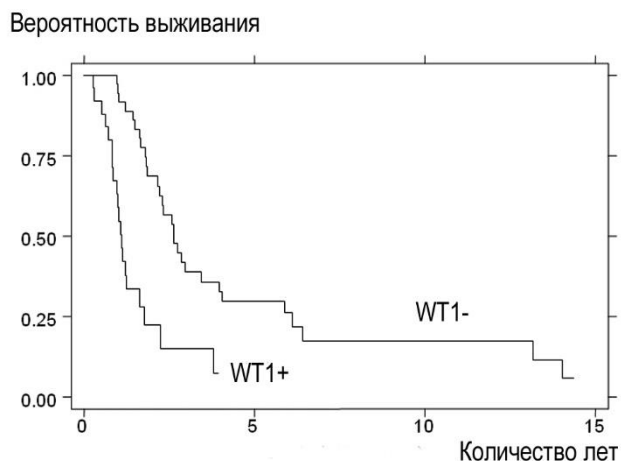


Рис. 8. Профиль выживаемости без рецидивов у 62 женщин с прогрессирующей серозной эпителиальной карциномой яичников, полностью ответивших на химиотерапию [30].

При поступлении в клинику у больной определяли содержание белка СА-125 (MUC16), используемого в качестве онкомаркера рака яичников и его метастазов. Кодирован геном MUC16. MUC16 представляет собой высокомолекулярный мембраноассоциированный муцин, который aberrантно экспрессируется в клетках серозной эпителиальной карциномы яичников. При распаде опухолевых клеток белок попадает в кровь, где и может быть определен иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител [31]. Диагностическая чувствительность СА-125 для рака яичников серозного типа варьирует от 42 % (I–II стадии) до практически 100 % (IV стадия). В норме у женщин содержание СА-125 составляет 10-35 ед/мл.

18 декабря 2023 года содержание СА-125 у пациентки Р составляло более 2500 ед/мл. При асцитических формах рака яичника содержание СА-125 может превышать 10000 ед/мл.

С учетом приведенных выше лабораторных данных, а также после проведенной компьютерной томографии консилиумом определено стадирование онкологического заболевания: T3N0M1G3, IV стадия.

T3 - Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами

N0 – раковые клетки не проникли в забрюшинные лимфатические узлы

M1 – раковые клетки проникли в плевральную и брюшную полости

G3 – низкая степень дифференцировки опухолевых клеток.

IV стадия - рак, возникший в яичниках, распространился на другие части тела

Назначено лечение с 16.01.2024 по схеме ТС №6 + Бевацизумаб №4. Режим «паклитаксел плюс карбоплатин» (ТС) является классическим режимом химиотерапии при раке яичников [32].

Противоопухолевый эффект паклитаксела обусловлен стимуляцией сборки дефектных микротрубочек из димеров тубулина. Эти микротрубочки теряют способность распадаться и не могут формировать клеточное веретено митоза. Следствием нарушения функционирования микротубулярного аппарата является не только блокирование процесса деления, но и повреждение скелета клетки, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов [33]. Механизм действия карбоплатина связан с образованием сшивок между соседними парами оснований гуанина в ДНК, что приводит к подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток. В соответствии с протоколом лечения рака яичника у больной с T3N0M1G3, IV стадией в схему терапии был добавлен Бевацизумаб, представляющий собой моноклональные антитела, замедляющие рост новых кровеносных сосудов в опухоли, за счет подавления фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A.

В результате проведенного курса химиотерапии у больной достигнут регресс опухоли (70% по данным компьютерной томографии), появились ее хирургические границы, отмечалось отсутствие асцита и жидкости в плевральной полости.

29.05.2024 проведена операция – лапаротомия, удаление опухолей яичников, экстирпация большого сальника, удаление изолированных метастазов брюшной полости. С июля 2024 года назначена поддерживающая терапия Бевацизумабом и Цисплатином. Содержание СА-125 к концу ноября 2024 года уменьшилось до 9,7 МЕ/мл. Общее состояние признано удовлетворительным.

Ранее из анамнеза выяснилось, что мать пациентки болела раком груди. В связи с этим 26 декабря 2023 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в Лаборатории молекулярно-генетической диагностики был проведен анализ 8 часто встречающихся мутаций генов BRCA1/2 (BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG, BRCA12 6174delT, BRCA1 C61G, BRCA1 3819delGTAAA, BRCA1 3875delGTCT, BRCA1 2080delA). Получен отрицательный результат. 1 февраля 2024 был проведен анализ кодирующей последовательности генов ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDK12, PALB2, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53, а также отдельных мутаций в генах CHEK2 (1100delC,

IVS2+1G>A, del15395), BLM с.1642C>T, NB 657del5. Анализ ДНК проводился на секвенаторе нового поколения (MiSeq, Illumina) методом парно-концевого чтения (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 70—100х. Для пробоподготовки была использована методика таргетного обогащения генов BRCA1, BRCA2. В результате была обнаружена мутация BRCA2 с3847_3848delGT (rs80359405 – в соответствии с Single Nucleotide Polymorphism Database). Тип наследования Аутосомно-доминантный. Данный вариант мутации определен как патогенный (база данных OMIM). Частота встречаемости таких аллелей - 0.00003722. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и Genome Aggregation Database.

Выявление мутации BRCA2 с3847_3848delGT у пациентки Р послужило основанием проведения аналогичного анализа у ее родной сестры, у которой также была выявлена данная мутация и при тщательном клинико-лабораторном обследовании обнаружен рак молочной железы.

В связи с этим нами был проведен анализ родословной этой семьи, который показал, что бабушка, мать и родная сестра страдали раком молочной железы. Таким образом достоверно выявлен наследственный характер заболевания. Бабушка умерла с развернутой клинической картиной рака молочной железы в 43 года, а мать в 89 лет (рис. 9). Племяннице пациентки (ее мать больна раком груди) рекомендовано экстренно пройти обследование на предмет выявления рака груди и яичников.

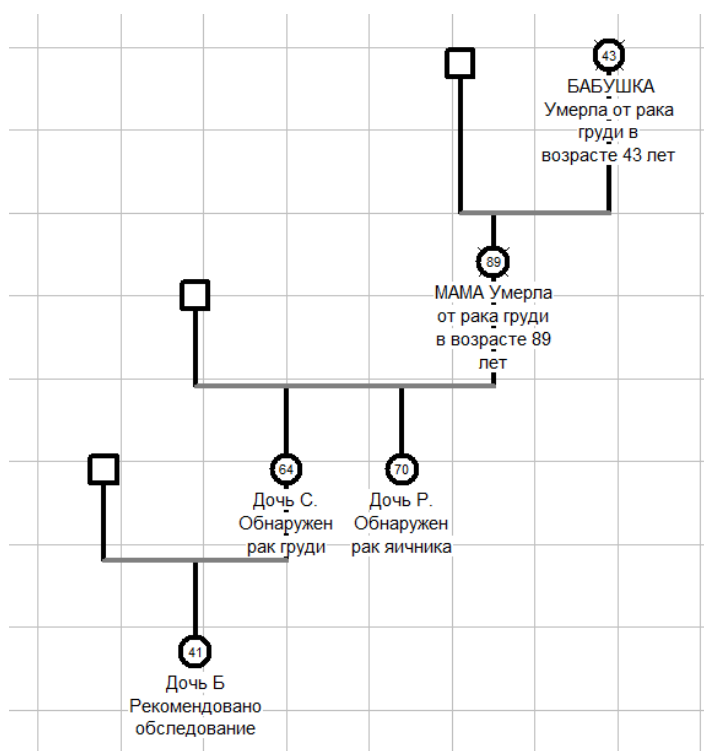


Рис. 9. Родословная семьи пациентки Р.

В Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» был проведен консилиум. Решение консилиума: «С учетом распространенности опухолевого процесса, заключений гистологического, иммунохимических и молекулярно-генетических (выявление мутации BRCA2) исследований, общесоматического статуса и сопутствующей патологии больной, показано проведение таргетной терапии в поддерживающем режиме – Олапариб 300 мг 1 табл. 2 раза в день».

18 декабря 2024 года начато лечение Олапарибом.

Учитывая широкий спектр возможных осложнений нами был проведен опрос жалоб пациентки с интервалом в 2 недели. Был использован опросник, специально предложенный для оценки данного препарата и представленный на сайте drugs.com. Выраженность симптомов оценивалась по трехбалльной шкале (+, ++, +++).

Drugs.com предоставляет доступ к медицинской информации, предназначенной для профессиональной аудитории и полученной исключительно от самых надежных, уважаемых и независимых агентов, таких как Американское общество фармацевтов системы здравоохранения (ASHP), FDA, Truven Health Analytics, Harvard Health и Cerner Multum.

Таблица 1. Жалобы пациентки Р в динамике обследования

Симптомы	Дата	Дата	Дата
	2 января 2025	14 января 2025	26 января 2025
Срок с момента начала лечения Олапарибом	15 день	27 день	39 день
1. Черный кал	-	-	-
2. Боль в мочевом пузыре	-	-	-
3. Кровоточащие десны	-	-	-
4. Кровавая или мутная моча	-	-	-

5. Ломота в теле или болезненные ощущения	++	+++	+++
6. Боль или стеснение в груди	-	-	-
7. Озноб	-	-	-
8. Кашель	-	+	-
9. Кашель с выделением слизи	-	-	-
10. Затрудненное, жгучее или болезненное мочеиспускание	-	-	-
11. Заложенность или боль в ухе	-	-	-
12. Учащенное, учащенное или нерегулярное сердцебиение, или пульс	-	+	-
13. Лихорадка	-	-	-
14. Частые позывы к мочеиспусканию	-	-	-
15. Общее ощущение дискомфорта или болезни	++	+++	+++
16. Головная боль	+	-	+
17. Охриплость или другие изменения голоса	-	-	-
18. Боль в суставах	+++	+++	+++
19. Потеря аппетита	-	-	-
20. Потеря голоса	-	-	-
21. Боль в пояснице или боку	-	-	-
22. Мышечные боли	++	++	++

23. Тошнота	+++	++	++
24. Боль или отек в руках или ногах	-	-	-
25. Болезненное или затрудненное мочеиспускание	-	-	-
26. бледная кожа	-	+	-
27. Точечные красные пятна на коже	-	-	-
28. Быстрое поверхностное дыхание	-	-	-
29. Насморк или заложенность носа	-	+	-
30. Дрожь	-	-	-
31. Чихание	-	+	-
32. Боль в горле	-	-	-
33. Ранки, язвы или белые пятна на губах или во рту	-	-	-
34. Потение	+	+	+
35. Опухшие железы	-	-	-
36. Проблемы со сном	+	+	+
37. Проблемы с дыханием	-	-	-
38. Необычное кровотечение или кровоподтеки	-	-	-
39. Необычная усталость или слабость	++	++	++
40. Рвота	-	-	-
41. Боль в спине	-	-	-

42. Отрыжка	-	+	-
43. Волдыри, корка, раздражение, зуд или покраснение кожи	-	-	-
44. Затуманенное зрение	-	-	-
45. Жжение, онемение, покалывание или болезненные ощущения	+	+	-
46. Запор	-	-	-
47. Потрескавшаяся, сухая или шелушащаяся кожа	+	+	-
48. Снижение аппетита	-	+	-
49. Диарея			
50. Трудности с перемещением	+	+	+
51. Головокружение	+	+	+
52. Сухость во рту	+	+	+
53. Страх или нервозность	+++	+++	+++
54. Покрасневшая, сухая кожа	-	-	-
55. Фруктовый запах изо рта	-	-	-
56. Изжога	-	-	-
57. Усилившийся голод	-	-	-
58. Усилившаяся жажда	+	-	-
59. Учащенное мочеиспускание	-	-	-
60. Несварение желудка	-	-	-

61. Недостаток или потеря силы	+++	+++	+++
62. Потеря контроля над мочевым пузырем	-	-	-
63. Потеря или изменение вкуса	-	-	-
64. Скованность мышц	-	-	-
65. Дискомфорт, расстройство или боль в желудке	-	-	-
66. Отек или воспаление полости рта	-	-	-
67. Необъяснимая потеря веса	-	-	-
68. Неустойчивость или неловкость	+	+	+
69. Слабость в руках, кистях, ногах или ступнях	+	+	+

Анализ полученных данных показал, что основными жалобами пациентки были: выраженная слабость, тошнота, мышечная боль и боль в суставах, страхи, нервозность, плохой сон.

29 января 2025 года при спиральной компьютерной томографии брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза без и с внутривенным контрастированием (Йомерон 350 – 100 мл) узловых образований на брюшине не определяется. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Внутрибрюшинные и забрюшинные лимфатические узлы не определяются.

Показатели крови от 15.01.2025 в пределах референсных значений, представленных лабораторией HELIX.

Таким образом, проведенная химиотерапия, оперативное лечение и назначение поддерживающей терапии ингибитором PARP1 Олапарибом позволили справиться с развитием метастазов и обеспечили удовлетворительное состояние пациентки с нормальным уровнем клиничко-

лабораторных показателей и, что особенно важно, количеством протеина CA-125, объективно отражающим количество опухолевых клеток в организме.

Наблюдение за пациенткой продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Следует отметить, что ингибиторы PARP1 представляют большой интерес и имеют практическую ценность не только в онкологии, но и в терапии различных воспалительных процессов, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, а также заболеваний, связанных со старением [34]. Мы еще только начинаем понимать открывающиеся возможности регуляции функции ДНК сложнейшими комплексами взаимозависимых белковых ансамблей. Необходимость выполнения ДНК-диагностики у пациентов с клиническими признаками наследственных форм онкологических заболеваний в настоящее время не вызывает сомнений. Благодаря стремительному развитию молекулярно-генетических технологий, ДНК-тестирование с каждым годом становится все более доступным. Выявление наследственных мутаций в генах BRCA1/2 позволяет сформировать персонализированный подход к лечению, составить индивидуальную программу профилактики и выявления рака как у пациента, так и его здоровых родственников.

Предполагается продолжить наблюдение за семьей «Р» в плане изучения эффективности лечения рака яичника и рака молочной железы, возможно с применением новых схем и препаратов противораковой терапии.

На данном этапе можно сделать следующие выводы:

1. На основании анализа литературных данных показана важная роль мутаций генов BRCA1/ BRCA2 в онкогенезе и терапии рака молочных желез и яичника

2. Анализ родословной в трех поколениях семьи пациентки «Р» показал наследственный характер заболевания раком яичника, связанный с мутацией гена BRCA2 (c3847_3848delGT). Рекомендовано срочное проведение обследования на предмет выявления рака молочной железы и яичника всем прямым родственникам пациентки «Р» по женской линии.

3. Анализ истории болезни, клинико-лабораторных данных, результатов опросника субъективных жалоб показал, что проведенная комплексная химиотерапия, оперативное лечение и назначение поддерживающей терапии ингибитором PARP1 Олапарибом позволили справиться с развитием метастазов (IV

стадия) и обеспечили удовлетворительное состояние пациентки с нормальным уровнем лабораторных тестов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
2. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell*. 2010 Oct;40(2):179-204. doi:10.1016/j.molcel.2010.09.019.
3. Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea A. Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. *Trends in Cell Biology*, 2015; 26, 52-64 . doi:10.1016/j.tcb.2015.07.009.
4. O'Hagan HM, Mohammad HP, Baylin SB. Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island. *PLoS Genet*. 2008 Aug;4(8):e1000155. doi:10.1371/journal.pgen.1000155.
5. Pardo, B., Gómez-González, B. & Aguilera, A. DNA Repair in Mammalian Cells. *Cell. Mol. Life Sci*. 66, 1039–1056 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8740-3>.
6. Клаг УС, Каммингс МР, Спенсер ША, Палладино МА, Киллиан ДД; ред. Лушников АА. Основы генетики. Москва: Техносфера; 2021. 982 с.
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71. doi: 10.1126/science.7545954. PMID: 7545954.
8. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. *Comput Struct Biotechnol J*. 2012 Apr 1;1(1):e201204005. doi: 10.5936/csbj.201204005. PMID: 22737296; PMCID: PMC3380633.
9. Кечин АА. Разработка и применение метода определения мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и раком яичников [Диссертация кандидата биологических наук]. 2017. 118 с. Электронный ресурс. URL: http://www.niboch.nsc.ru/lib/exe/fetch.php/ru/events/defence/kechin_aa_dissert.pdf
10. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, и др. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у

больных раком молочной железы и раком яичников в российской популяции. Онкогинекология. 2015;(3):34-39.

11. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):15. doi:10.1186/s13058-016-0671-y.

12. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402–2416. doi:10.1001/jama.2017.7112

13. Долгашева ДС, Певзнер АМ, Ибрагимова МК, et al. Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы: механизм действия и клиническое применение. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2020;16(1):55-64.

14. Neuhausen SL, Ozcelik H, Southey MC, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):379-86.

15. Weil MK, Chen AP. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. *Curr Probl Cancer.* 2011;35(1):7-50. doi:10.1016/j.currprobcancer.2010.12.002.

16. Semmler L, Reiter-Brennan C, Klein A. BRCA1 and Breast Cancer: a Review of the Underlying Mechanisms Resulting in the Tissue-Specific Tumorigenesis in Mutation Carriers. *J Breast Cancer.* 2019 Mar;22(1):1-14. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e6>

17. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1358-65.

18. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Out-RANKing BRCA1 in mutation carriers. *Cancer Res.* 2017;77:595-600.

19. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S116-24.

20. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:814-23.

21. Тюляндин СА, Деньгина НВ, Коломиец ЛА, Любченко ЛН, Морхов КЮ, Нечушкина ВМ, и др.. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников. *Злокачественные опухоли.* 2015;(4 спецвыпуск):116-126.

22. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Rowe P, Lowe E, Hodgson D, Sovak MA, Matulonis U. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-

controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27617661.

23. Stewart RA, Pilié PG, Yap TA. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations. *Cancer Res.* 2018 Dec 15;78(24):6717-6725. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2652. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30498083.

24. Sen T, Rodriguez BL, Chen L, Corte CMD, Morikawa N, Fujimoto J, Cristea S, Nguyen T, Diao L, Li L, Fan Y, Yang Y, Wang J, Glisson BS, Wistuba II, Sage J, Heymach JV, Gibbons DL, Byers LA. Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2019 May;9(5):646-661. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1020. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30777870; PMCID: PMC6563834.

25. Ricks TK, Chiu HJ, Ison G, et al. Successes and challenges of PARP inhibitors in cancer therapy. *Front Oncol.* 2015;5:222.

26. George, A., McLachlan, J., Tunariu, N. et al. The role of hormonal therapy in patients with relapsed high-grade ovarian carcinoma: a retrospective series of tamoxifen and letrozole. *BMC Cancer* 17, 456 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3440-0>

27. Kotova E, Pinnola AD, Tulin AV. Small-molecule collection and high-throughput colorimetric assay to identify PARP1 inhibitors. In: Tulin A, editor. *Poly(ADP-ribose) Polymerase. Methods in Molecular Biology*, vol. 780. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. doi:10.1007/978-1-61779-270-0_29

28. Малюченко НВ, Котова ЕЮ, Кулаева ОИ, Кирпичников МП, Студитский ВМ. Ингибиторы PARP1: разработка противоопухолевых препаратов. *Acta Naturae.* 2015;7(3 [26]):30-41.

29. Жордания КИ, Гокадзе НН, Савостикова МВ, Краснощекова ГИ, Паяниди ЮГ, Сельчук ВЮ. Диагностическая значимость маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников. *Онкогинекология.* 2019;1(29):28-35. doi:10.52313/22278710_2019_1_28.

30. Netinatsunthorn W, Hanprasertpong J, Dechsukhum C, et al. WT1 gene expression as a prognostic marker in advanced serous epithelial ovarian carcinoma: an immunohistochemical study. *BMC Cancer.* 2006;6:90. doi:10.1186/1471-2407-6-90.

31. Farghaly S. *Ovarian cancer - basic science perspective [e-book]*. 2012 Feb 17. doi:10.5772/1268. 420 p.

32. Loizzi V, Leone L, Camporeale A, Resta L, Selvaggi L, Cicinelli E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Single-Institution Experience and a Review of the Literature. *Oncology.* 2016; 91:211-216. doi:10.1159/000447743.

33. Шакирова ИН, Стенина МБ, Бесова НС. Нейротоксичность паклитаксела. // Вестник Онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 1999;№3, том 10. С. 45-50. EDN HEHC EU
34. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Auwerx J. NAD⁺ metabolism: a therapeutic target for age-related metabolic disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2013;48(4):397-408. doi:10.3109/10409238.2013.789479.