

PARP-ингибиторы в лечении больных метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*. Опыт применения талазопариба в клинической практике

М.А. Фролова✉, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Е.В. Глазкова, e-mail: mdglazkiova@gmail.com

М.Б. Стенина, e-mail: mstenina@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Около 10% всех случаев рака молочной железы (PMЖ) возникает у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*. Ведущей функцией белковых продуктов генов *BRCA1/2* является восстановление двуниевых разрывов ДНК посредством процесса гомологичной репарации. Поли-(АДФ рибоза)-полимеразы (PARP) также вовлечены в процесс репарации ДНК. Их функцией является восстановление однонитевых разрывов ДНК путем эксцизионной репарации оснований. PARP-ингибиторы представляют собой современную опцию лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного HER2-негативного PMЖ. Их действие основано на принципе «синтетической летальности» в условиях дисфункции *BRCA*, когда нарушаются оба процесса репарации ДНК, – гомологичная рекомбинация и эксцизионная репарация оснований. Это приводит к апоптозу опухолевых клеток. В настоящее время в России для лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного HER2-негативного PMЖ зарегистрированы 2 PARP-ингибитора – олапариб и талазопариб. Эффективность олапариба и талазопариба, по сравнению со стандартной химиотерапией, изучалась в схожих по дизайну исследованиях III фазы OlympiAD и EMBRACA. Выигрыш в выживаемости, приемлемый профиль токсичности, а также положительное влияние на качество жизни позволяют рекомендовать использование PARP-ингибиторов в схемах лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного PMЖ. Очень важна роль PARP-ингибиторов в лечении метастатического тройного негативного PMЖ, учитывая агрессивное течение данного подтипа и ограниченное количество эффективных опций терапии. Мы представляем клинический случай применения талазопариба в качестве 4-й линии терапии у больной метастатическим тройным негативным PMЖ.

Ключевые слова: *BRCA*-ассоциированный рак молочной железы, PARP-ингибиторы, метастатический тройной негативный рак молочной железы, олапариб, талазопариб

Для цитирования: Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. PARP-ингибиторы в лечении больных метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*. Опыт применения талазопариба в клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(9):57–61. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-57-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PARP inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline *BRCA1/2* mutations. Experience of treatment with talazoparib in clinical practice

Mona A. Frolova✉, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Elena V. Glazkova, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Marina B. Stenina, e-mail: mstenina@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Germline *BRCA1/2* mutations account for about 10% of all breast cancer. *BRCA1/2* proteins are involved in homologous recombination - DNA double-strand break repair mechanism. Poly-(ADP ribose) polymerases (PARP) are required to repair DNA single-strand breaks through base excision repair. PARP inhibitors represent a modern option of treatment of metastatic HER2 negative breast cancer with germline *BRCA1/2* mutations. Mechanism of action of PARP inhibitors is based on the concept of synthetic lethality under conditions of *BRCA* dysfunction, when both DNA repair mechanisms, homologous recombination and base excision repair, are impaired. This leads to the apoptosis of cancer cells. Currently two PARP inhibitors are registered in Russia for the treatment of *BRCA*-associated metastatic HER2 negative breast cancer – olaparib and talazoparib. Efficacy of PARP inhibitors olaparib and talazoparib versus standard chemotherapy has been studied in very similarly designed phase III trials OlympiAD and EMBRACA. Benefit in the progression free survival, acceptable toxicity profile

and positive impact on quality of life support inclusion of PARP inhibitors in treatment schemes of metastatic *BRCA*-associated breast cancer. Very important is the role of PARP inhibitors in treatment of very aggressive triple negative breast cancer with limited number of effective therapy options. We represent here a clinical case of treatment of metastatic triple negative breast cancer with talazoparib in 4th line of therapy.

Keywords: *BRCA*-associated breast cancer, PARP inhibitors, metastatic triple negative breast cancer, olaparib, talazoparib

For citation: Frolova M.A., Glazkova E.V., Stenina M.B. PARP inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline *BRCA1/2* mutations. Experience of treatment with talazoparib in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):57–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-57-61.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении наследственных причин онкологических заболеваний вообще и рака молочной железы (PMЖ) в частности. В середине 90-х годов прошлого столетия были открыты и клонированы гены *BRCA1* и *BRCA2*, играющие ключевую роль в возникновении наследственных форм PMЖ [1]. Определена основная функция белковых продуктов генов *BRCA1/2* – осуществление процесса гомологичной рекомбинации, высокоточного механизма репарации двуниевых разрывов молекул ДНК [2]. Потеря функции этих генов приводит к генетической нестабильности, накоплению хромосомных aberrаций, что может способствовать возникновению рака. Около 10% всех случаев PMЖ связаны с мутациями в генах *BRCA1/2* [1]. Носители наследственных мутаций в этих генах имеют повышенный риск развития рака молочной железы и яичников, составляющий 45–65% и 15–40% соответственно [3]. В 60–80% случаев опухоли, возникающие в результате наследственных мутаций в гене *BRCA1*, имеют тройной негативный (ТН) фенотип [4]. *BRCA1*-мутации находят примерно у 29% евреев-ашкенази с ТН PMЖ [5], у 20% больных ТН PMЖ молодого возраста или с отягощенной наследственностью [6] и у 8–20% больных ТН PMЖ независимо от возраста и семейной истории [7–12]. При наследственных мутациях в гене *BRCA2* соотношение различных подтипов рака соответствует таковому при спорадическом PMЖ, то есть в 60–70% это люминальные опухоли [13]. В генах *BRCA1/2* идентифицированы более 2000 мутаций [14]. Для славянской этнической группы определен ряд характерных мутаций *BRCA1* (5382insC, 185delAG, 4153delA, T300G), возникновение которых приводит к развитию PMЖ [15, 16].

Очередным прорывом в распознавании взаимосвязи между мутациями в генах *BRCA1/2* и раком молочной железы и яичников было обнаружение и изучение основных молекулярных мишеней, вовлеченных в процесс репарации ДНК, в частности поли-(АДФ рибоза)-полимераз (PARP) [17, 18]. Поли-(АДФ рибоза)-полимеразы (PARP1/2) играют ключевую роль в репарации одонитевых разрывов ДНК [19]. В частности, PARP1 способна распознавать и быстро связываться с ДНК в месте одонитевых разрывов, в результате чего запускается процесс эксцизионной репарации оснований [20]. Исследования показали, что ингибирование активности PARP и, как следствие, процесса эксцизионной репарации оснований в

условиях нарушения процесса гомологичной рекомбинации (например, при мутациях *BRCA1/2*) приводит к апоптозу опухолевых клеток. Такое сочетанное подавление процессов репарации ДНК и, как результат, гибель опухолевых клеток называется принципом «синтетической летальности» [21, 22]. Кроме прямого блокирования ферментативной активности PARP, PARP-ингибиторы также захватывают PARP-белки на ДНК («трап» PARP), в результате чего образуется неактивный комплекс с поврежденной ДНК, что дополнительно блокирует процесс репарации и репликации ДНК [23]. Причем разные PARP-ингибиторы имеют различную активность в отношении блокирования ферментативной активности и захвата PARP на ДНК. Есть основания предполагать, что с клинической эффективностью в большей степени коррелирует именно активность в отношении захвата PARP [24].

В настоящее время пять PARP-ингибиторов проходят клинические исследования: рупариб, олапариб, нирапариб, талазопариб и велипариб. В США первые три утверждены для лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного рака яичников, олапариб и талазопариб – для лечения метастатического HER2-негативного PMЖ с мутациями в генах *BRCA1/2*. Недавно олапариб и талазопариб получили регистрацию в России и могут применяться для лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного PMЖ.

Олапариб (Линпарза®, «АстраЗенека», Великобритания) – первый PARP-ингибитор, одобренный для лечения *BRCA*-ассоциированного метастатического рака яичников, а теперь – и метастатического HER2-негативного *BRCA*-ассоциированного PMЖ. Олапариб доступен в двух лекарственных формах – капсулах и таблетках. Сравнительные исследования биодоступности показали, что прием препарата в капсулах по 400 мг 2 раза в день эквивалентен 200–250 мг 2 раза в день в таблетированной форме [25, 26]. При приеме внутрь олапариб быстро абсорбируется, пик концентрации в плазме достигается через 1–3 ч, а период полувыведения составляет 6,1 ч [27]. Было показано, что активность олапариба зависит от дозы. Например, при *BRCA*-ассоциированном PMЖ при приеме 400 мг 2 раза в день частота ответов составила 41% против 22% при приеме 100 мг 2 раза в день [28]. В исследовании III фазы OlupriAD изучалась эффективность олапариба в монорежиме в дозе 300 мг 2 раза в день в таблетках по сравнению с терапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин) у больных *BRCA*-ассоциированным метастатическим HER2-негативным PMЖ [29]. В исследование

были включены 302 больные. Участницы могли получить не более 2 предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака, включая препараты платины, однако не должно было быть зафиксировано прогрессирования на них (т. е. прогрессирование в течение 12 мес. после окончания нео- или адъювантной терапии с включением платины или непосредственно в процессе терапии препаратами платины по поводу метастатического процесса). В исследовании предшествующую терапию препаратами платины получили около 30% больных. Количество больных ТН и люминальным HER2-негативным РМЖ было сопоставимым. Олапариб показал статистически значимый выигрыш по сравнению со стандартной терапией по выбору врача, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,0 против 4,2 мес. ($p = 0,001$) соответственно. При тройном негативном раке медиана ВБП в группе олапариба составила 5,6 мес. против 2,9 мес. в группе контроля. Подгрупповой анализ продемонстрировал выигрыш при лечении олапарибом практически во всех группах больных независимо от линии терапии олапарибом, предшествующей терапии препаратами платины и т. д. Наиболее частыми побочными явлениями в группе олапариба были тошнота (58%), анемия (40%), рвота (29,8%) и слабость (27,3%). Наиболее частыми неблагоприятными явлениями 3–4-й ст. являлись анемия (16,1%) и нейтропения (9,3%). Редукция дозы препарата в связи с токсичностью потребовалась 25,4% больных, отмена препарата – 4,9%.

Талазопариб (Талценна, Pfizer, США), второй PARP-ингибитор, одобренный для лечения метастатического HER2-негативного BRCA-ассоциированного РМЖ, обладает наибольшей активностью в отношении захвата PARP на ДНК на предклинических моделях по сравнению с другими PARP-ингибиторами [24, 30]. Медиана пиковой концентрации в плазме достигается через 1–2 ч после приема, период полувыведения составляет 50 ч. Эффективность и безопасность талазопариба при метастатическом BRCA-ассоциированном РМЖ изучались в исследовании III фазы EMBRACA [31]. В исследовании приняла участие 431 больная. Талазопариб сравнивался с монотерапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин). В отличие от исследования OlympiAD больные могли получить ранее 3 линии терапии по поводу метастатического рака. Так же как и в исследовании с олапарибом, пациентки могли ранее получать препараты платины, но не должно было быть зафиксировано прогрессирования на них в течение 6 мес. после окончания нео- или адъювантной терапии или во время или в течение 8 нед. после окончания терапии при метастатическом раке. Предшествующую терапию платиной получили 16% больных в группе талазопариба и 20,8% – в группе сравнения. Надо отметить, что 37% больных в группе талазопариба имели прогрессирование болезни в течение 12 мес. после первичного лечения, что является клинически крайне неблагоприятной ситуацией и говорит, вероятнее всего, о химиорезистентности. Кроме того, в исследование могли включаться больные с метастатическим поражением ЦНС, доля таких

больных составила 15%. Медиана ВБП во всей группе больных, которые получали талазопариб, составила 8,6 мес. и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (5,6 мес., $p < 0,0001$), частота объективных ответов составила 62,6 и 27,2% соответственно ($p < 0,0001$). В группе ТН РМЖ магнитуда выигрыша соответствовала таковой во всей группе и составила 2,9 мес. (5,8 против 2,9 мес., $p = 0,0075$) [32]. Существенный выигрыш отмечен у крайне неблагоприятной группы больных с метастатическим поражением ЦНС (5,7 против 1,6 мес., $p = 0,00016$). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество талазопариба во всех группах пациентов независимо от линии терапии и предшествующего приема препаратов платины. Отмечен существенный выигрыш в частоте объективного ответа у больных ТН РМЖ (61,8 против 12,5%), в том числе у получавших терапию платиной (50 и 24%). Наиболее частыми побочными явлениями в группе талазопариба были анемия (52,8%), повышенная утомляемость (50,3%), тошнота (48,6%), нейтропения (34,6%) и тромбоцитопения (26,9%), побочными явлениями 3–4-й ст. – анемия (39,2%), нейтропения (21,0%), тромбоцитопения (14,7%). Редукция дозы талазопариба в связи с токсичностью потребовалась у 66% больных, отмена препарата – у 5,9%. В исследовании было показано статистически значимое улучшение общего состояния здоровья и качества жизни (согласно опросникам качества жизни EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23), а также существенное увеличение времени до ухудшения показателей качества жизни на терапии талазопарибом по сравнению с терапией по выбору врача ($p < 0,0001$).

Таким образом, анализ эффективности PARP-ингибиторов олапариба и талазопариба в имеющих достаточно схожий дизайн исследованиях OlympiAD и EMBRACA показал сопоставимые результаты при непрямом сравнении, что говорит о класс-эффекте данных препаратов [33]. Выигрыш в медиане ВБП, по сравнению с терапией по выбору врача, и приемлемый профиль токсичности говорят о необходимости включения PARP-ингибиторов в схемы лечения метастатического BRCA-ассоциированного HER2-негативного РМЖ. Особое место PARP-ингибиторы должны занять в лечении ТН РМЖ, имеющем наихудшие показатели выживаемости и ограниченное количество эффективных опций терапии.

Далее приведено собственное клиническое наблюдение успешного применения талазопариба в качестве 4-й линии терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д. 1961 г. р. В сентябре 2010 г. выявлен рак правой молочной железы с T4N2M0, тройной негативный фенотип. На первом этапе комплексного лечения с 16.09.2010 г. по 17.12.2010 г. проведена неoadъювантная химиотерапия по схеме: доксорубин 25 мг/м² (суммарно 8 введений) + циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин 1250 мг/м²/сут внутрь с частичным эффектом. 03.02.2011 г. выполнена радикальная мастэктомия справа.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала – инвазивный рак неспецифического типа G3 с минимальными признаками лекарственного патоморфоза, поражение 3 лимфоузлов с признаками патоморфоза 2–3-й ст.; РЭ – 0 баллов, РП – 0 баллов, HER2 – 0, Ki67 – 1–2%. С 22.02.2011 г. по 11.05.2011 г. проведены 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м². С 30.05.2011 г. по 07.06.2011 г. проведена адьювантная ДЛТ на область п/о рубца справа (СОД 50 Гр), над- и подключичную область (СОД 46 Гр), парастермальную область (СОД 40 Гр). С июня 2011 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования.

В мае 2017 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения парастермальных лимфоузлов. С 15.06.2017 г. начато проведение ХТ 1-й линии по схеме: паклитаксел 90 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла + пембролизумаб/плацебо 200 мг в/в 1 раз в 3 недели в рамках клинического исследования. Лечение переносила с алопецией 2-й ст., онихолизом 1-й ст., артралгией 1–2-й ст., полинейропатией 2-й ст., гепатотоксичностью 2-й ст. В связи с развитием полинейропатии 2-й ст. с 10-го курса лечение продолжено с редукцией дозы паклитаксела на 20% (до 72 мг/м²). Проведение 14-го цикла терапии осложнилось развитием колита 2-й ст., связанного, по всей видимости, с введением пембролизумаба. Проведена терапия преднизолоном 1 мг/кг внутрь с эффектом – явления колита купированы на 3 сутки терапии. Продолжена терапия по прежней схеме.

В апреле 2018 г. при контрольном обследовании выявлен рост парастермальных лимфоузлов в рамках стабилизации. С учетом удовлетворительного состояния пациентки лечение продолжено в прежнем режиме, при последующем контрольном обследовании – стабилизация. После 16 курсов терапии отмечено нарастание полинейропатии в рамках 2-й ст., в связи с чем с 17-го курса лечение продолжено пембролизумабом/плацебо 200 мг в монорежиме (с июня 2018 г.). Прогрессирование в сентябре 2018 г. – дальнейший рост парастермальных лимфоузлов, появление болевого синдрома.

С сентября 2018 г. начата химиотерапия 2-й линии по схеме: капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 21-дневного цикла. Лечение сопровождалось развитием ладонно-подошвенного синдрома 1–2-й ст. С 17.10.2018 г. по 16.11.2018 г. проведен курс ДЛТ на правую половину грудной стенки РОД 2,67 Гр, СОД 40,05 Гр + буст РОД 2 Гр, СОД 10 Гр.

В ноябре 2018 г. на фоне продолжающейся терапии капецитабином зафиксирована частичная регрессия парастермального лимфоузла. В мае 2019 г. при контрольном

обследовании выявлено появление очага на плевре, а также мягкотканного компонента в области тела грудины.

С мая по август 2019 г. проведены 4 курса химиотерапии 3-й линии по схеме: эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. Отмечены следующие побочные явления: слабость 1–2-й ст., нейтропения 2–3-й ст., тошнота 1–2-й ст. На фоне проведенного лечения отмечен дальнейший рост образования на передней грудной стенке, появление болевого синдрома.

При генетическом тестировании выявлена мутация *BRCA1* 2080delA в гетерозиготной форме. С октября 2019 г. начата терапия талазопарибом 1 мг 1 раз в сутки постоянно. После 2 недель лечения пациентка отметила субъективное уменьшение болевого синдрома и потребности в приеме НПВП. При контрольном обследовании в декабре 2019 г. отмечена частичная регрессия очага в теле грудины, уменьшение мягкотканного компонента, а также уменьшение очага на плевре. На фоне приема талазопариба не было отмечено гематологической и негематологической токсичности.

При контрольном обследовании в марте 2020 г. – стабилизация размеров парастермальных лимфоузлов, метастаза на плевре, однако выявлено увеличение размеров мягкотканного компонента в области тела грудины. В связи с отсутствием у пациентки болевого синдрома, а также удовлетворительной переносимости терапии прием талазопариба продолжен. В настоящее время (май 2020 г.) пациентка проходит курс паллиативной ДЛТ на область мягкотканного компонента в грудине. Таким образом, продолжительность жизни с момента выявления метастатического процесса составляет 3 года, продолжительность терапии талазопарибом – 7 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример продемонстрировал высокую эффективность PARP-ингибитора талазопариба в качестве 4-й линии терапии метастатического ТН РМЖ. Важным преимуществом является отсутствие побочных явлений, в то время как предшествующие линии химиотерапии сопровождались выраженной токсичностью. Важно помнить о необходимости тестирования на мутации в генах *BRCA1/2* у больных метастатическим ТН РМЖ любого возраста (возраст пациентки на момент обнаружения мутации составил 58 лет), что дает возможность назначения современного лечения в отсутствие эффективных стандартных опций. 

Поступила / Received 18.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2020

Принята в печать / Accepted 17.06.2020

Список литературы / References

1. Economopoulou P., Dimitriadis G., Psyrris A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(1):1–8. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.10.008.
2. Kennedy R.D., Quinn J.E., Johnston P.G., Harkin D.P. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet.* 2002;360(9338):1007–1014. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11087-7.
3. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J. 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.
4. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos A.I., Gonzales-Angulo A.M. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4282–4288. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
5. Comen E., Davids M., Kirchoff T., Hudis C., Offit K., Robson M. et al. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to «triple-nega-

- tive» breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):185–190. doi: 10.1007/s10549-011-1433-2.
6. Robertson L, Hanson H, Seal S, Warren-Perry M, Hughes D, Howell I et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer.* 2012;106(6): 1234–1238. doi: 10.1038/bjc.2012.31.
 7. Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S., Shuying L., Huiqin C., Litton J. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082–1089. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560.
 8. Sharma P, Klemp J.R., Kimler B.F., Mahnken J.D., Geier L.J. et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):707–714. doi: 10.1007/s10549-014-2980-0.
 9. Andres R, Pajares I, Balmana J, Lloret G, Cajal R.T., Chirivella I. et al. Association of BRCA1 germline mutations in young onset triple-negative breast cancer (TNBC). *Clin Transl Oncol.* 2014;16(3):280–284. doi: 10.1007/s12094-013-1070-9.
 10. Evans D.G., Howell A., Ward D., Lalloo F., Jones J.L., Eccles D.M. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. *J Med Genet.* 2011;48(8):520–522. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100006.
 11. Young S.R., Pilarski R.T., Donenberg T., Shapiro C., Hammond L.S., Miller J. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:86. doi: 10.1186/1471-2407-9-86.
 12. Couch F.J., Hart S.N., Sharma P., Toland A.E., Wang X., Miron P. et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncology.* 2015;33(4):304–311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
 13. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21(1):134–147. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
 14. Karami F., Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:928562. doi: 10.1155/2013/928562.
 15. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология.* 2010;11(4):258–266.
 16. Имянитов Е.Н. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2010;11(4):258–266. (In Russ.)
 17. Мандельштам М.Ю., Голубков В.И., Ламбер Е.П., Шапиро И.М., Брежнева Т.В., Семилгазов В.Ф. и др. Поиск часто встречающихся мутаций в генах предрасположенности к раку молочной железы. *Генетика.* 2001;37(12):1681–1686.
 18. Mandelstam M.Ju., Golubkov V.I., Lamber E.P., Gaitshokhi V.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P. et al. Search for frequent mutations in genes predisposing to breast cancer. *Russian Journal of Genetics.* 2001;37(12):1415–1420. doi: 10.1023/A:1013204214638.
 19. Ratnam K., Low J.A. Current development of clinical inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in oncology. *Clin Cancer Res.* 2007;13(5):1383–1388. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2260.
 20. Lord C.J., Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(4):363–369. doi: 10.1016/j.coph.2008.06.016.
 21. Pommier Y., O'Connor M.J., de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med.* 2016;8(362):362ps17. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9246.
 22. Chaudhuri A.R., Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(10):610–621. doi: 10.1038/nrm.2017.53.
 23. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3785–3790. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812.
 24. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355(6330):1152–1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
 25. Murai J., Huang S.Y.N., Das B.B., Renaud A., Zhang Y., Doroshow J.H. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res.* 2012;72(21):5588–5599. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
 26. Murai J., Huang S.Y., Renaud A., Zhang Y., Ji J., Takeda S. et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(2):433–443. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0803.
 27. Molife L.R., Mateo J., McGoldrick T., Krebs M., Drew Y., Banerjee S.M. et al. Safety and efficacy results from two randomized expansions of a phase I study of a tablet formulation of the PARP inhibitor, olaparib, in ovarian and breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):3048. doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3048.
 28. Molife L.R., Forster M.D., Krebs M., Twint P., Middleton M.R., Kaye S.B. et al. A phase I study to determine the comparative bioavailability of two different oral formulations of the PARP inhibitor, olaparib (AZD2281), in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2599. doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2599.
 29. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelvink M. et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *New England J Med.* 2009;361(2):123–134. doi: 10.1056/NEJMoa0900212.
 30. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376(9737):235–244. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6.
 31. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
 32. Shen Y., Rehman F.L., Feng Y., Boshuizen J., Bajrami I., Elliott R. et al. BMN673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):5003–5015. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1391.
 33. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Goncalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
 34. Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Goncalves A., Lee K.-H., Fehrenbacher L. et al. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum.* 2020;4(1):1–12. doi: 10.1093/jncics/pkz085.
 35. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., Conte B., Martel S., Maurer C. et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2018;3:e000361. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000361.

Информация об авторах:

Фролова Мона Александровна, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Глазкова Елена Владимировна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mdglazkiova@gmail.com

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Cand. Of Sci. (Med.), Research Assistant Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Elena V. Glazkova, Aspirant, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: mdglazkiova@gmail.com

Marina B. Stenina, Doct. of Sci. (Med.), Senior Research Assistant, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: mstenina@mail.ru