



У меня рак яичников.

ПРОТЕСТИРУЙТЕ МЕНЯ

на наличие BRCA-мутации

ЛЕЧИТЕ МЕНЯ

препаратом Линпарза

ЛИНПАРЗА – это первый PARP-ингибитор, обеспечивающий принципиально новый подход к лечению пациенток с РЯ и BRCA мутациями, дающий им возможность продолжить борьбу с заболеванием¹⁻⁵.

Поддерживающая терапия Линпарзой показала существенное преимущество для пациенток с BRCAm позитивным серозным платино-чувствительным рецидивирующим раком яичников, продлевая медиану выживаемости без прогрессирования на 6,9 мес vs плацебо (OR 0,18; 95% ДИ 0,10–0,31; P <0,00001)^{3,5}.

Протестируйте всех Ваших пациенток с раком яичников на BRCA1/2-мутацию, чтобы выявить тех, кому показана Линпарза.

Линпарза показана в качестве монотерапии для поддерживающего лечения взрослых пациенток с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим серозным эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности с мутацией гена BRCA (герминальной и/или соматической), у которых удалось достичь полного или частичного ответа на химиотерапию с применением препаратов платины⁴.

1. Wei J, MK. and Chen, M.D. 2011. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. Curr Prob Cancer. 35(1), pp.7–50. 2. Ledermann, J. et al. 2012. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: N Engl J Med. 366(15), pp.1382–1392. 3. Ledermann, J. et al. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. Lancet Oncol. 15(8), pp.852–856. 4. Инструкция по медицинскому использованию препарата Линпарза (LYNPARZA™). Пер. Свидетельство №UA/14747/01/01. 5. Ledermann J, et al. Overall survival in patients with platinum sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: An updated analysis from randomised, placebo-controlled, double blind phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1579-89;

Краткая информация по медицинскому применению препарата ЛИНПАРЗА (олапариб). Состав: 1 капсула твердая содержит 50 мг олапариба. **Фармакологические свойства:** Линпарза – это мощный ингибитор поли(АДФ-рибозы)-полимераз человека (PARP-1, PARP-2 и PARP-3), который угнетает рост определенных опухолевых клеток *in vitro* и рост опухоли *in vivo* при применении отдельно или в комбинации с традиционными препаратами химиотерапии. **Показания.** Препарат Линпарза назначают как монотерапию для поддерживающего лечения взрослых пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим серозным эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности с мутацией гена BRCA (герминальной и/или соматической), у которых удалось достичь полного или частичного ответа на химиотерапию с применением препаратов платины. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ. **Побочные действия.** Наиболее частыми побочными реакциями, зарегистрированными в клинических исследованиях на фоне монотерапии олапарибом (> 10% пациентов), были тошнота, рвота, диарея, диспепсия, утомляемость, головная боль, дисгевзия, снижение аппетита, головокружение, анемия, нейтропения, лимфопения, увеличение среднего объема эритроцитов и повышение уровня креатинина. **Способ применения и дозы.** См. полную инструкцию по медицинскому применению. Рекомендуемая доза препарата Линпарза составляет 400 мг (8 капсул) дважды в сутки, что соответствует общей суточной дозе 800 мг. Применение препарата Линпарза следует начинать не позднее чем через 8 недель после введения последней дозы препарата платины. Применение препарата рекомендуется продолжать до прогрессирования основного заболевания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Доза препарата Линпарза, рекомендованная для монотерапии, не подходит для применения в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными средствами. См. полную инструкцию по медицинскому применению. **Для получения более детальной информации перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства. Категория отпуска.** По рецепту. **Упаковка.** По 112 капсул твердых во флаконе из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой крышечкой с системой защиты от раскрытия детьми и контролем первого открытия; по 4 флакона в картонной коробке. **Эта информация для врачей. Предназначена только для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, а также для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.** Если у Вас, у Вашего пациента, родственника был случай возникновения побочной реакции или случай отсутствия эффекта по какому-либо из продуктов компании Астразенка, пожалуйста, сообщите об этом в ООО «Астразенка Украина» по телефону: +38 (044) 391 52 82 (пригласить ответственного за фармаконадзор) или эл. почтой: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А также, вы можете сообщить нам данную информацию пройдя по ссылке: <https://aerreporting.astrazeneca.com/>; для этого нажмите на изображение флага Украины и следуйте инструкции. **Регистрационное свидетельство №UA/14747/01/01 от 18.11.2015 г. до 18.11.2020 г.** Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению, утвержденной Приказом МЗ Украины № 753 от 18.11.2015 г. Дата последнего пересмотра 18.11.2015 г. За полной информацией обращайтесь в ООО «Астразенка Украина», 04050, г. Киев, ул. Глибоченко, 13, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. ЛИНПАРЗА – торговая марка, собственность компании Астразенка. © AstraZeneca 2015–2017



Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хіміотерапії Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

Вплив мутацій генів *BRCA1/2* на вибір онкологічного лікування

Результати сучасних досліджень свідчать про появу нових тенденцій у терапії раку грудної залози (РГЗ), пов'язаного з *BRCA*-мутаціями.



Я.В. ШПАРИК

Проблема спадкового раку

Сьогодні питання, пов'язані з мутаціями генів *BRCA1* та *BRCA2*, активно обговорюються не лише медичною спільнотою, але й у суспільстві загалом. Багато в чому це пов'язано з історією голлівудської акторки Анджеліни Джолі, яка, дізнавшись про наявність спадкової мутації *BRCA1*, вдалася до профілактичної мастектомії та оофоректомії. Подібні профілактичні втручання, мета яких — знизити, хоча й не виключити ризик захворювання, — один з найбільш ефективних і дискусійних способів запобігання розвитку раку. Хоча достеменно оцінити переваги таких втручань для конкретної пацієнтки дуже складно, у світовому масштабі вчені оцінюють превентивну мастектомію позитивно. Кількість таких операцій зростає, особливо у США. За даними Національної системи охорони здоров'я (NHS), у Великій Британії операцію на здорових молочних залозах у 2002 р. провела 71 жінка, а у 2011 р. вже 255.

Слід зазначити, що проблема сімейного раку відома давно. У 1821 р., коли помирав Наполеон, він у заповіті просив ретельно дослідити шлунок, оскільки його батько, брат і сестра померли від раку шлунка. Але також висловлюється припущення, що провідним фактором ризику для Наполеона могла бути інфекція *Helicobacter pylori*, а не сімейна схильність. У 1860 р. французький хірург-анатом Поль Брока першим описав випадки сімейного РГЗ на прикладі родини власної дружини, в якій від спадкового раку померло 9 жінок.

Мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* як причина спадкового раку були відкриті відповідно у 1994 та 1995 рр. при генетичному дослідженні родин євреїв ашкеназі (тобто євреїв європейського походження), яке проводив Національний інститут раку США. Оскільки ці гени відповідають за репарацію ДНК, відповідно мутації в них призводять до порушень у системі репарації та підвищують ризик виникнення РГЗ і раку яєчника (РЯ). Гени *BRCA1* та *BRCA2* містяться відповідно в довгих плечах 17-ї і 13-ї хромосом і мають 24 і 27 екзонів відповідно, причому мутації найчастіше зустрічаються в найбільшому — 11-му — екзоні. Загалом у генах *BRCA* зареєстровано понад 2500 різних мутацій, серед яких є і делеції, і вставки, і заміна поодиноких нуклеотидів; усі вони мають аутосомно-рецесивний тип спадкування.

Серед усього розмаїття мутацій деякі зустрічаються найчастіше. Найдавніша мутація 5382insC виникла 1800 років тому на півночі Європи, ймовірно у Скандинавії, та сьогодні найбільш поширена серед вихідців з Європи — як євреїв, так і представників інших національностей. В Україні на даний момент технічно неможливо визначити весь наявний пул мутацій, адже це потребує повного секвенування геному, але

є можливість визначити кілька найпоширеніших серед української популяції мутацій методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Зазвичай визначають 7 найпоширеніших у нас мутацій гена *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382InsC, 188del11, 5396+1 G> A, 185InsA, 5331 G> A) і 3 мутації гена *BRCA2* (6174delT, 6293S> G, 6024delTA). Але тут є один нюанс: коли в другій половині 1990-х рр. вивчалися поширеність та спектр *BRCA*-мутацій у світі (спочатку в США, потім у країнах Європи тощо), подібне дослідження не проводилось в Україні, тому нині ми користуємося даними сусідніх країн.

Наразі відомо, що поширеність сімейного РГЗ сягає 15%, з них спадковий виявляється у 5-10% випадків. На спорадичний РГЗ припадає 80% всіх випадків. За даними США, мутації генів *BRCA* мають приблизно 10% хворих на РГЗ (в Україні, за нашими даними, цей показник становить близько 7%); інші спадкові види раку спричинені іншими мутаціями, які не так широко досліджуються.

Визначення мутацій – кому проводити?

На сьогоднішній день ще доволі поширеною є думка, що високий ризик мутацій може бути лише в тих хворих, у яких мали місце онкологічні захворювання в родині. Це одночасно і правда і ні. Якщо родичі хворого померли від раку, мова йде про сімейний рак, але він не завжди спадковий. Навіть якщо в родині вже були випадки РГЗ, це ще не свідчить про спадковий характер захворювання — слід враховувати вік початку захворювання та сукупність інших факторів. Спадковий характер захворювання не завжди пов'язаний із сімейною історією: зокрема, ризик мутації *BRCA* складає 15%, якщо РГЗ розвивається у віці до 45 років у жінки без відповідного сімейного анамнезу.

За даними Н. Lynch, критеріями виділення спадкового раку є такі ознаки: 1) факт сімейного накопичення пухлин; 2) вертикальна передача захворювання; 3) ранній вік початку захворювання; 4) двостороннє або поліфокусне ураження, специфічні пухлинні асоціації. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) для визначення спадкових видів раку вказано, що ризик спадкового РГЗ наявний, якщо хвора жінка має двох чи більше родичів I, II чи III ступеня спорідненості. Йдеться про спадковий рак, коли тричі негативний РГЗ (ТНРГЗ) розвивається у віці до 60 років, має місце мультицентричний характер росту пухлини (у віці до 50 років) або одночасне ураження обох залоз, або РГЗ з'являється в чоловіка. Саме детальний клініко-генеалогічний аналіз є визначальним для призначення молекулярно-генетичного дослідження.

У межах багатоцентрового міжнародного клінічного дослідження за період з 15.03.2013 по 20.07.2017 нами

проводилось тестування шляхом повної секвензації генів у лабораторії Myriad (США) 194 хворих на метастатичний РГЗ, що мали високий ризик мутацій *BRCA1* та *BRCA2* за критеріями NCCN-2013 та проживали у Львівській області. Медіана віку жінок — 43 роки. Мутантний генотип було виявлено у 24 жінок (14 випадків мутації *BRCA1* та 10 — *BRCA2*), що складає трошки >10%. Найпоширенішою виявилася мутація гену *BRCA1* 5382insC, яка також найчастіше визначається в Польщі, Угорщині, серед єврейського населення та в окремих регіонах Росії. Мутація 5382insC може бути визначена в українських лабораторіях методом ПЛР. Проте з отриманих нами результатів також можна зробити висновок, що метод ПЛР дозволяє визначити до 40% усіх можливих мутацій *BRCA*. Тобто якщо ми проводимо тестування 5-7 мутацій і отримуємо негативний результат, ми не можемо однозначно стверджувати, що мутація відсутня.

За гістологічною структурою 11 випадків *BRCA*-залежного раку характеризувалися люмінальним А підтипом, 9 — ТНПГЗ, ще троє мали двобічний характер ураження (ТНПМЗ / люмінальний А, а також ТНПГЗ або люмінальний А в обох молочних залозах). Родинного онкологічного анамнезу не мали 8 хворих, у тому числі 2 пацієнтки з двобічним РГЗ, водночас 10 хворих мали по одному родичу, що страждали на РГЗ або «гінекологічний» рак, у 4 жінок хворіли по двоє родичів, у однієї — 3 родичів. За наявності родинного анамнезу найчастіше виявлявся тричі негативний рак.

Лікування

З відкриттям мутацій *BRCA* розпочався пошук специфічних методів лікування. Було виявлено, що механізм дії деяких цитостатиків, таких як препарати платини, пов'язаний з виникненням генетичних дефектів. Хімічне пошкодження ДНК — «платиновий аддукт» — формується шляхом утворення координаційних зв'язків між атомом платини і двома азотистими основами ДНК, внаслідок чого в молекулі утворюються внутрішньо- і міжниткові зшивки. На клітинному рівні препарати платини спричиняють порушення реплікації і транскрипції, що веде до затримки клітинного циклу й апоптозу. Було знайдено фермент (полі-аденозіндіфосфат-рібоза-полімерази — PARP), який відповідає за репарацію. Оскільки за наявності мутацій *BRCA* процес репарації вже частково порушений, інгібітор PARP може призводити до більш глибокого пригнічення репаративних процесів та загибелі пухлинних клітин.

Чутливість пухлини до препаратів платини корелює з наявністю мутації *BRCA* (спадкової або набутої пухлинними клітинами), а застосування PARP-інгібітора здатне підсилювати терапевтичний ефект при комбінованому застосуванні з препаратами платини. Відповідно, нині PARP-інгібітори розглядаються як новий клас препаратів — перспективних протипухлинних агентів, що діють як хіміо- і радіосенсибілізатори при традиційній терапії пухлин. Крім того, PARP-інгібітори можуть використовуватися як самостійні лікарські засоби, ефективні при пухлинах з порушеннями в системі репарації ДНК, пов'язаними з мутаціями *BRCA*.

Першою локалізацією, при якій було застосовано PARP-інгібітори, став РЯ. У грудні 2014 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у рамках процедури прискореного схвалення дозволило клінічне застосування першого представника групи PARP-інгібіторів — препарату олапаріб. Ефективність олапарібу була

продемонстрована в дослідженні Study 19 — це найвідоміше міжнародне дослідження PARP-інгібітора, в якому взяли участь 265 пацієнток (у тому числі з України). У це дослідження були включені хворі на серозний РЯ високого ступеня злоскісності (G3), які отримали ≥ 2 ліній платиновмісної хіміотерапії та мали об'єктивний ефект на тлі останньої лінії терапії з використанням препарату платини.

Слід зазначити, що хоча повна клінічна регресія після хіміотерапії має місце у 75% хворих на РЯ, понад 75% хворих навіть з ранніми стадіями РЯ стикаються з рецидивом захворювання — на відміну від РМЗ, де можна очікувати одужання у 70-80% випадків. Молекулярні дослідження та сучасний погляд на РЯ як на групу захворювань призвели до впровадження нових методів лікування. Зокрема, гіперекспресія VEGF уможливорює застосування антиангіогенної терапії, а мутації *BRCA1* — лікування PARP-інгібіторами.

За результатами Study 19, медіана ВБП склала 8,4 міс у групі олапарібу проти 4,8 міс у групі плацебо — незначна перевага, але ретроспективний аналіз показав суттєве збільшення виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні олапарібу в пацієнток з мутаціями *BRCA1* та *BRCA2*: у цій підгрупі медіана ВБП склала 11,2 міс у групі олапарібу порівняно з 4,3 міс у групі плацебо. Олапаріб також продемонстрував стійку перевагу за різними кінцевими точками в підгрупах пацієнток з мутаціями *BRCA* та сприятливий, добре керований профіль безпеки.

У поточному році на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO 2017) були озвучені найновіші результати, що стосувалися олапарібу. У міжнародному рандомізованому дослідженні SOLO2 за участю 295 пацієнтів з мутацією *BRCA1* та *BRCA2* медіана ВБП на тлі терапії олапарібом була достовірно довшою — 19,1 міс проти 5,5 міс у групі плацебо. Крім того, з'ясувалося, що олапаріб призводить до збільшення загальної виживаності, деякі пацієнтки приймають олапаріб без прогресування впродовж кількох років. У серпні цього року FDA зареєструвало цей препарат для застосування не лише в тих хворих, які мають мутацію *BRCA*, але й в усіх хворих на РЯ, чутливих до препаратів платини. В Україні цього оновлення ще немає, олапаріб зареєстровано лише для лікування пацієнток з платиновичувливим РЯ та підтвердженими мутаціями *BRCA1* чи *BRCA2*.

Та чи можливе використання PARP-інгібіторів як новітньої опції терапії хворих на *BRCA*-залежний РГЗ? Це вкрай актуальне питання, оскільки в Україні таких хворих приблизно у 4 рази більше, ніж хворих на РЯ. Оцінюючи поширеність захворювання в цілому та частоту відповідних мутацій у популяції, ми можемо прогнозувати, що щорічно *BRCA*-залежний РГЗ виявляється більш ніж у 1000 громадян України. Виявлення мутації при РГЗ свідчить про гірший прогноз (на відміну від РЯ, де прогноз хворих з мутацією кращий), але чи можна їм запропонувати специфічне лікування?

Відповідь на це питання прозвучала на президентській сесії конгресу ASCO, де світовій медичній спільноті представляються найбільш значущі результати досліджень, здатні певною мірою змінити підходи до лікування онкологічних захворювань. Були озвучені результати рандомізованого дослідження III фази, в якому вивчалася ефективність лікування PARP-інгібітором *BRCA*-залежного РГЗ. Того ж дня ці результати були опубліковані онлайн у журналі Гарвардського університету The new England journal of medicine. У цьому дослідженні брали участь 302 хворих з прогресуючим HER2-негативним РГЗ, які

НОВИНИ

Встановлені механізми впливу мелатоніну на процес метастазування раку грудної залози

Гормон мелатонін, що виділяється з шишковидної залози в мозку (вночі), головним чином регулює циркадний ритм. Мелатонін також виробляється іншими органами, включаючи шкіру, кістковий мозок та лімфоцити. Хворі на рак грудної залози (РГЗ) мають низький рівень мелатоніну, що може бути пов'язано з порушеннями циркадного ритму; також відомо, що внаслідок порушення світлових циклів збільшується ризик розвитку РГЗ.

Наразі активно вивчається здатність мелатоніну інгібувати ріст і метастазування найбільш агресивного тричі негативного раку грудної залози (ТНРГЗ). Корейськими вченими у серпні поточного року опубліковані результати дослідження, в якому продемонстровано, що мелатонін пригнічує здатність клітин ТНРГЗ до метастазування і пролонгує цей інгібуючий ефект за допомогою експресії кіспептину (KiSS1), який є відомим супресором метастазування. Імовірно, мелатонін та KiSS1 можуть мати подібні патерни експресії в клітинах РГЗ [1].

У згаданому експериментальному дослідженні мелатонін у концентраціях від 1 нМ до 10 мкМ не впливав на проліферацію культур клітин ТНРГЗ ліній MDA-MB-231 та HCC-70, однак пригнічував їх інвазивність. Крім того, навіть поживне середовище, в якому вирощувалися клітини, оброблені мелатоніном, набувало здатності пригнічувати інвазивність ТНРГЗ. Встановлено, що мелатонін сприяє виробленню кіспептину, закодованого генами *KiSS1*. Мелатонін посилює експресію *KiSS1* за допомогою експресії та транскрипційної активації GATA-зв'язуючого білка 3 (GATA3), відомого своїм вирішальним впливом на долю клітин люмінального РГЗ. Пригнічення експресії *KiSS1* в експерименті послабило пригнічувальну дію мелатоніну на інвазивні властивості клітин РГЗ. Результати цього дослідження показали, що мелатонін подовжує інгібуючий вплив на метастазування ТНРГЗ шляхом активації GATA3-опосередкованої експресії *KiSS1*.

Автори дослідження роблять висновок, що мелатонін активізує вироблення KiSS1 в метастатичних клітинах РГЗ та що мелатонін здатний регулювати процес метастазування пухлини.

Циклічні коливання інтенсивності різних біологічних процесів, пов'язані зі зміною дня і ночі, їх механізми та вплив на перебіг різних, у тому числі онкологічних, захворювань привертають все більшу увагу світової наукової спільноти. Нині проводиться низка досліджень, присвячених вивченню зв'язків між мелатоніном та ризиком розвитку раку і поведінкою пухлинних клітин.

До речі, Нобелівську премію з фізіології та медицини 2017 р. присуджено саме за «відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадні ритми». Лауреатами стали американські вчені Джеффри Хол, Майкл Розбаш та Майкл Янг, які визначили гени, пов'язані з нормальним денним біологічним ритмом, та кодовані ними білки [2].

1. Kim T.H., Cho S.G. Melatonin-induced KiSS1 expression inhibits triple-negative breast cancer cell invasiveness. *Oncol Lett*, 2017 Aug; 14(2): 2511-2516.
2. www.nobelprize.org.

Переклала з англ. Катерина Котенко

вже отримували принаймні дві лінії терапії з використанням таксанів та антрациклінів; 205 з них був призначений олапаріб (300 мг двічі на день перорально) і 97 — стандартна хіміотерапія на вибір лікаря (капецитабін, ерибулін або вінорелбін 21-денними курсами). Медіана ВВП була довшою у групі олапарібу, ніж у групі стандартної терапії (7,0 проти 4,2 міс). Частота об'єктивної відповіді у групі олапарібу була суттєво вищою і становила 59,9 проти 28,8% у групі стандартної терапії. Кількість побічних ефектів у групі олапарібу також була нижчою, ніж у групі хіміотерапії (36,6 проти 50,5%), частота припинення лікування через токсичні ефекти складала відповідно 4,9 та 7,7%. Було наголошено на тому, що олапаріб, порівняно зі стандартною хіміотерапією, добре переноситься і подовжує час до прогресування РГЗ при задовільній якості життя хворих. Наразі олапаріб не зареєстрований для лікування РГЗ, дослідження тривають, але експерти прогнозують, що довго чекати реєстрації не доведеться.

На сьогоднішній день наш клінічний центр разом з кількома провідними українськими онкологічними установами бере участь у міжнародному плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, присвяченому порівнянню ефективності хіміотерапії препаратом платини окремо та в комбінації з PARP-інгібітором у хворих на РГЗ за наявності підтвердженої мутації *BRCA*. Перші результати вже відомі та свідчать про достовірне подовження часу до прогресування захворювання на тлі терапії PARP-інгібітором. Одна з наших хворих, яка в березні 2012 р. мала РГЗ з метастазами в легенях і печінці, відтоді в межах дослідження приймає PARP-інгібітор та добре почувається, метастази зменшилися в розмірах.

На останній конференції Європейського товариства медичної онкології (ESMO 2017) дуже велика увага приділялася результатам застосування PARP-інгібіторів у лікуванні пухлин інших локалізацій, які пов'язані з мутаціями генів *BRCA* або в лікуванні яких стандартно застосовуються препарати платини, зокрема, раку легень.

Таким чином, вже найближчими роками можемо очікувати на розширення можливостей ефективного лікування раку різних органів за допомогою цього нового класу протипухлинних засобів.

Література

1. Kubba A.K., Young M. The Napoleonic cancer gene? *J Med Biogr*, 1999; 7(3): 175-81.
2. Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28(22): 3555-61.
3. Кіцера Н.І., Акопян Г.Р., Осадчук З.В. та ін. Аналіз мутацій у генах *BRCA1/2* у хворих на сімейний/спадковий рак молочної залози, які проживають у Львівській області (Україна). *Онкологія*, 2012; 14(1): 44-49.
4. FDA approves olaparib (Lynparza) for BRCA ovarian cancer. Dec 19, 2014. FDA approves olaparib tablets for maintenance treatment in ovarian cancer, 2017, Aug 17.
5. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15(8): 852-61.
6. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017; 18(9): 1274-1284.
7. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Contre P. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med*, 2017; 377(6): 523-533.
8. Han H.S., Dieras V., Robson M., Palacova M., Marcom P.K., Jager A., Bondarenko I., Citrin D., Campone M., Telli M.L., Domchek S.M., Friedlander M., Kaufman B., Garber J.E., Shparyk Y. et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with *BRCA1/2* locally recurrent/metastatic breast cancer: Randomized phase II study. *Annals of Oncology*. Published online: 29 Sept 2017.