

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.О. ОСИКБАЕВА¹, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА¹, А.Е. АЙДАРОВ^{2,3},
Д.И. ДУБЧЕВ^{1,4}, Р.З. АБДРАХМАНОВ¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан;

³НУО «Казахстанский-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан;

⁴НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: По мере того, как учёные продолжают изучать и углубляться в основы раковой геномики, им удаётся выявлять всё более обширные молекулярные «отпечатки», характерные для разных форм онкологических заболеваний. Одним из таких признаков является дефицит гомологичной рекомбинации (*homologous recombination deficiency*, HRD), значение которого возрастает в контексте понимания биологии различных видов рака.

Цель исследования – обзор существующих на рынке и в клинической практике методов оценки статуса дефицита гомологичной рекомбинации при раке яичников.

Методы: В данном обзоре были использованы различные источники литературы, включая научные статьи, обзоры. Поиск литературы был осуществлен в базах PubMed, Cochrane Library, Scopus и Web of Science, используя ключевые слова «рак яичников», «homologous recombination deficiency», «homologous recombination repair». Включение статей в обзор происходило на основе их содержания и релевантности для темы исследования. Глубина поиска составила 5 лет (2020-2025 г.).

Результаты: Каждый из рассмотренных методов обладает своими сильными и слабыми сторонами. Для более точной оценки прогностической значимости различных тестов необходимо проводить их сравнение с признанными эталонными методами, такими как BRCA1/2 и геномный индекс нестабильности, в рамках клинических исследований. Использование комбинации нескольких тестов может повысить точность прогноза. При этом важно учитывать технические различия, характерные для локально разрабатываемых HRD-тестов. Разнообразие в технических параметрах – таких как диапазон референсных значений, геномные показатели, входящие в анализ, и состав панелей – подчеркивает необходимость стандартизации лабораторных процедур до широкого клинического внедрения таких тестов.

Заключение: Определение HRD-статуса играет важную роль в выборе терапии для пациентов с раком яичников, однако на результативность тестирования могут повлиять как преаналитические, так и аналитические факторы, особенно в условиях лабораторий хирургической патологии. Несмотря на появление множества коммерчески доступных HRD-тестов в последние годы, их использование в повседневной клинической практике остаётся ограниченным. Требуются совместные усилия различных учреждений для выработки оптимальных стратегий, которые обеспечат качественное и стандартизированное определение HRD у всех пациентов с серозной карциномой яичников высокой степени злокачественности.

Ключевые слова: рак яичника (РЯ), дефицит гомологичной рекомбинации (HRD), биомаркер, мутация.

Введение: По мере того как учёные продолжают изучать и углубляться в основы раковой геномики, им удаётся выявлять всё более обширные молекулярные «отпечатки», характерные для разных форм онкологических заболеваний. Одним из таких признаков является дефицит гомологичной рекомбинации (*homologous recombination deficiency*, HRD), значение которого возрастает в контексте понимания биологии различных видов рака – включая опухоли яичников, молочной и поджелудочной желез, матки, мочеполовой системы, а также колоректальный, желудочно-кишечный, гепато-целлюлярный рак, рак желчных путей, саркомы и злокачественные новообразования предстательной железы. HRD представляет собой сложную геномную особенность, возникающую, когда клетки утрачивают способность восстанавливать двуцепочечные повреждения ДНК через путь гомологичной рекомбинации (*homologous recombination repair*, HRR). Для сохранения ста-

бильности генома и нормального функционирования, клетки должны эффективно устранять повреждения ДНК [1]. Эта восстановительная система обеспечивает целостность хромосом и жизнеспособность клеток.

Цель исследования – обзор существующих на рынке и в клинической практике методов оценки статуса дефицита гомологичной рекомбинации при раке яичников.

Материалы и методы: В ходе исследования было найдено около 200 различных источников, включая научные статьи и обзоры, из которых 51 был включен в анализ. Поиск литературы был осуществлен в базах PubMed, Cochrane Library, Scopus и Web of Science, используя ключевые слова «рак яичников», «homologous recombination deficiency», «homologous recombination repair». Включение статей в обзор происходило на основе их содержания и релевантности для темы исследования. Глубина поиска составила 5 лет (2020-2025 г.).

Результаты: В процесс гомологичной рекомбинации вовлечены многочисленные гены, среди которых ключевую роль играют BRCA1 и BRCA2 [3-7] (таблица 1). При нарушении работы пути HRR повреждённые участки ДНК не восстанавливаются должным образом, и клетка переходит к менее точному механизму – негомологичному соединению концов. Это может привести к геномной нестабильности, проявляющейся в виде характерных «рубцов» в геноме, что способствует развитию злокачественных опухолей [8].

Геномные маркеры, связанные с HRD, также известны как «геномные шрамы» (таблица 2).

Таблица 1 – Наиболее значимые гены, участвующие в пути репарации путем гомологичной рекомбинации [1]

ARID1A	EMSY	MSH2
ATM	FANCA	NBN
ATR	FANCC	PALB2
BRCA1/2	FANCE	PTEN
BARD1	FANCF	RAD50
BAP1	FANCD2	RAD51
BRIP1	FANCG	RAD51B
BLM	FANCI	RAD51C
CDK12	FANCL	RAD51D
CHEK1	H2AX	RAD54L
CHEK2	MRE11	TP53

Таблица 2 – Разновидности «геномных шрамов», включенные в геномный индекс нестабильности [9-11]

Название	Характеристики
Потеря гетерозиготности	один из двух аллелей определённого гена исчезает, и клетка становится гомозиготной. Если второй аллель также перестаёт функционировать, это может способствовать злокачественной трансформации
Теломерно-аллельный дисбаланс	возникает, когда соотношение аллелей на теломерном участке хромосомы нарушено, то есть один из хромосомных пар имеет больше аллелей, чем другой
Крупномасштабные переходы	представляют собой участки разрывов в пределах хромосомы, нарушающие нормальную структуру и согласованность парных хромосом

Статус HRD можно установить как путём анализа мутаций в ключевых генах, участвующих в гомологичной рекомбинации (таких как BRCA1, BRCA2 и другие гены HRR), так и через оценку наличия характерных геномных шрамов. Сегодня существует несколько диагностических тестов для определения статуса HRD, каждый из которых использует собственные критерии [12]. Некоторые существующие тесты фокусируются исключительно на оценке потери гетерозиготности (*loss of heterozygosity, LOH*). Тем не менее, результаты последних исследований показывают, что более точную идентификацию HRD-положительных опухолей обеспечивает комплексный анализ, сочетающий сразу несколько геномных показателей – LOH, теломерно-аллельный дисбаланс (TAI) и крупномасштабные перестройки (LST) [13, 14]. Такой метод позволяет получить чувствительную и надёжную характеристику HRD и других связанных с онкологией геномных нарушений, присутствующих в образце.

Дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) при раке яичников (РЯ). HRD является новым биомаркером, имеющим как прогностическую, так и прогностическую ценность при серозной карциноме яичников высокой степени злокачественности (HGSOC). Согласно данным «Атласа генома рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), примерно у 50% пациентов с HGSOC выявляются признаки HRD, при этом механизмов, лежащих в его основе, может быть множество, и далеко не все из них на сегодняшний день полностью изучены. Наиболее часто HRD обусловлен инактивирующими мутациями или эпигенетическими изменениями в генах BRCA1/2, а также в ряде других ключевых участников пути HRR, таких как ATM, BARD1, BRIP1, H2AX, MRE11, PALB2, RAD51, RAD51C/D, RPA и гены, связанные с анемией Фанкони [1, 15, 16] (см. таблицу 1). Эти молекулярные нарушения рассматриваются как значимые причины развития HRD при HGSOC.

Ингибиторы поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP) были разработаны с учетом концепции синтетической летальности, предполагающей их избирательную эффективность в отношении опухолевых клеток с HRD.

Фермент PARP1 (поли(АДФ-рибозо)полимераза 1) играет ключевую роль в механизмах репарации одноцепочечных разрывов ДНК, в частности, участвует в процессе вырезания повреждённых оснований [16, 18]. При наличии повреждений PARP-ингибиторы блокируют активность PARP1, препятствуя восстановлению одноцепочечных разрывов [19]. В результате этого повреждения превращаются в более опасные для клетки двуцепочечные разрывы (DSB), особенно при репликации. У клеток, несущих мутации в генах BRCA1/2 или других элементах HRD-пути, нарушена способность к эффективной репарации DSB, что приводит к накоплению геномных повреждений и последующей гибели клеток. Эти механизмы легли в основу использования HRD как потенциального прогностического биомаркера для терапии PARP-ингибиторами при HGSOC, а также при опухолях молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы [19-23].

Анализ мутаций в генах BRCA может проводиться как на образцах опухолевой ткани, так и на периферической крови, позволяя выявлять как соматические, так и герминалные (наследственные) варианты. Согласно современным рекомендациям, все пациентки с низкодифференцированным или неуточнённым РЯ должны проходить тестирование на наличие соматических мутаций BRCA уже при постановке диагноза. В случае положительного результата по опухолевому материалу необходимо последующее генетическое тестирование на образце крови для дифференциации между герминалными и соматическими мутациями. Герминалные изменения требуют генетического консультирования и возможного тестирования ближайших родственников [1, 24-26].

Стоит отметить, что HRD может наблюдаться не только при наличии герминалных или соматических мутаций в BRCA1/2, но также в случаях эпигенетического подавления экспрессии BRCA1 или при нарушении функции других ключевых генов репарации ДНК, таких как ATM, ATR, BARD1, BRIP1, EMSY, PALB2, RAD51, а также гены, связанные с анемией Фанкони [1, 27-32]. Пациенты с такими молекулярными нарушениями демон-

стрируют так называемый фенотип «BRCAneSS», схожий с клинической картиной у носителей мутаций BRCA1/2. Он характеризуется серозным гистологическим подтипов, высокой чувствительностью к химиотерапии на основе платины, продолжительными интервалами между рецидивами и более благоприятным прогнозом в отношении общей выживаемости [33-36].

Выявление фенотипа BRCAneSS позволяет выделить подгруппу пациенток со спорадическим РЯ, для которых характерен более благоприятный прогноз [19] и высокая чувствительность к препаратам платины и ингибиторам PARP [37]. На сегодняшний день ингибиторы PARP одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для терапии серозной карциномы высокой степени злокачественности (HGSC) в различных клинических ситуациях:

В качестве поддерживающей терапии первой линии у пациенток, продемонстрировавших полный или частичный ответ на химиотерапию препаратами платины.

В виде поддерживающей терапии после рецидива, чувствительного к платине, независимо от наличия мутаций в BRCA или HRD-статуса.

В форме монотерапии при HGSC с подтверждёнными мутациями BRCA (олапарив или рукапарив), либо при положительном HRD-статусе (нирапарив), после прохождения двух линий химиотерапии [1, 38].

Публикация результатов исследования SOLO-1 в 2018 году стала поворотным моментом, после которо-

го олапарив был одобрен EMA и FDA в качестве поддерживающей терапии первой линии для пациенток с мутациями BRCA1/2. Это решение заложило основу нового стандарта лечения. В 2019 году были представлены данные трёх крупных рандомизированных исследований III фазы – PRIMA, PAOLA-1 и VELIA, – в которых оценивалась эффективность ингибиторов PARP в первой линии терапии как у пациенток с BRCA-мутантными опухолями, так и в рамках комбинированных терапевтических схем. Эти исследования стали основой для расширения показаний: было одобрено применение нирапарива в качестве поддерживающей терапии независимо от биомаркерного статуса, а также комбинация олапарива с бевацизумабом при распространённом РЯ с положительным HRD-статусом [39].

Тесты на дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) в клинической практике. Клинические тесты, направленные на определение статуса HRD, основываются на анализе специфических геномных нарушений, отражающих HRD. Определение HRD имеет ключевое значение при отборе пациенток, которым может быть показана терапия ингибиторами PARP или другими средствами, действующими за счёт индуцирования повреждений ДНК, особенно в рамках лечения РЯ. Тем не менее, для корректной интерпретации результатов и оптимального применения этих тестов в клинической практике необходимо чёткое понимание как их методологических основ, так и существующих ограничений [40] (см. таблицу 3).

Таблица 3 – Преимущества и ограничения методов тестирования дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) [40]

Тип теста	Принцип	Преимущества	Ограничения
Генетическое тестирование (BRCA и HRR гены)	Анализ герминалных и/или соматических мутаций в BRCA1/2 и других HRR генах	Позволяет определить наследственные и приобретенные мутации, доступный метод	Не всегда отражает функциональный статус HRR не учитывает другие механизмы HRD
Анализ геномных шрамов (LOH, TAI, LST)	Оценка структурных нарушений в геноме с помощью SNP-микрочипов или NGS	Широко используется в клинической практике	Отражает «историческую» нестабильность, а не текущую функцию HRR
Комплексный индекс нестабильности	Интеграция LOH, TAI и LST для расчета общего балла HRD	Проверен в рандомизированных исследованиях	Требует стандартизации, ограниченно использование при других типах рака
Мутационные подписи (WGS/WES)	Полногеномное или экзомное секвенирование для выявления специфических паттернов мутаций	Потенциально более точный прогноз HRD и чувствительности к терапии	Требуются свежезамороженные образцы, дорогостоящий метод, не внедрен широко
Функциональные тесты (RAD51)	Измерение активности белка RAD51, участвующего в HRR	Отражает текущий функциональный статус HRR, применим к FFPE	Требует стандартизации, число доступных лабораторий ограничено

Примечание: FFPE – формалин-фиксированная парафином-залипая ткань, LOH – потеря гетерозиготности, LST – крупномасштабные хромосомные перестройки, TAI – аллельный дисбаланс в теломерных участках, WGS – полногеномное секвенирование, WES – полное экзомное секвенирование, охватывающее только кодирующие участки генома (экзоны), RAD51 – белок, участвующий в процессе гомологичной рекомбинации ДНК.

Хотя тестирование HRD официально одобрено FDA только для РЯ, оно также имеет потенциальную значимость при терапии рака простаты, поджелудочной и молочной железы. Поэтому в этих случаях его рекомендуется проводить индивидуально. Основной задачей остаётся разработка тестов, способных точно определить HRD-фенотип опухоли и спрогнозировать чувствительность к PARP ингибиторам, что позволит более точно отбирать пациентов, которым такая терапия принесёт наибольшую пользу [41].

Существуют три основных подхода к HRD-тестированию:

Анализ герминалных и соматических мутаций в генах пути HRR;

Выявление «геномных шрамов» или мутационных профилей, указывающих на нестабильность генома;

Оценка функционального состояния системы HRR (рис. 1) [42].

Мутации в генах HRR. Гены BRCA1 и BRCA2 играют ключевую роль в механизме HRR. Нарушение их функции – один из основных факторов развития HRD в опухолях [12]. Всем пациенткам с впервые диагностированным эпителиальным РЯ рекомендуется проводить как герминальное, так и соматическое тестирование BRCA. Мута-

ции BRCA1/2 – наиболее частая причина наследственного РЯ, обнаруживаются примерно в 20% случаев [44].

BRCA-гены функционируют независимо, обеспечивая стабильность генома через механизм гомологичной рекомбинации [45]. Тестирование помогает

выявить пациенток, потенциально чувствительных к терапии PARP-ингибиторами. Даже при отрицательных результатах на герминалные мутации, соматическое тестирование может выявить дополнительные случаи мутаций (ещё 6-7%) [28].

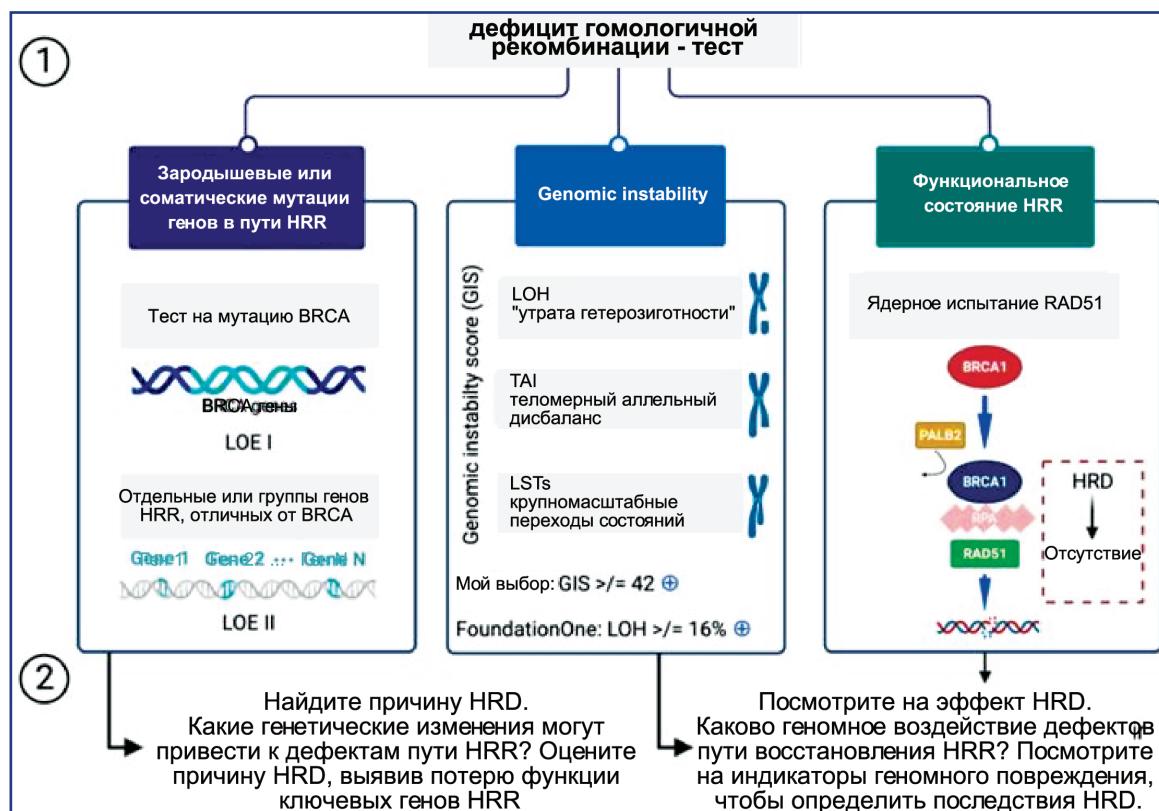


Рисунок 1 – Основные подходы к HRD тестированию [адаптировано из: 1]

Согласно данным TCGA, примерно у 30% пациентов с HGSC наблюдаются нарушения в генах HRR [28]. Мутации в генах RAD51C, RAD51D, BRIP1 и других участниках пути, включая ATM, CHEK1, CHEK2 и CDK12, также повышают чувствительность к ингибиторам репарации ДНК [34, 44, 45]. Амплификация гена EMSY (ингибитор BRCA2) ассоциирована с HRD, тогда как амплификация CCNE1 – с нормальным ходом гомологичной рекомбинации и плохим прогнозом [48].

Клинические данные показывают, что соматические мутации в HRR-генах (помимо BRCA) также могут обеспечивать сходную выживаемость и чувствительность к терапии на основе платины. Однако из-за редкости этих мутаций их влияние оценивается в совокупности [38].

Геномные шрамы и мутационные маркеры геномной нестабильности. Современные HRD-тесты часто используют SNP-микрочипы для анализа вариаций числа соматических копий (CNV). В ряде исследований CNV-анализ применяли для оценки статуса BRCA, измеряя такие параметры, как LST [101], LOH [9] и TAI [10]. Комбинация этих показателей повышает точность в различении опухолей с сохраненной и нарушенной функцией HRR [13].

Среди коммерческих тестов, FoundationOne (Foundation Medicine, США) использует LOH-анализ, а myChoice HRD (Myriad Genetics, США) вычисляет общий геномный индекс нестабильности, объединяя LOH, TAI и LST (рис. 2).

Метод оценки геномного индекса нестабильности (genomic instability index, GIS) – единственный, прошедший проверку в рандомизированных клинических испытаниях [38]. Хотя мутационные тесты, основанные на полногеномном секвенировании, потенциально могут быть более точными, они требуют свежезамороженных образцов, тогда как клинически чаще доступны парафиновые блоки (formalin-fixed and paraffin-embedded, FFPE). Кроме того, пока недостаточно данных, чтобы подтвердить эффективность таких тестов в прогнозировании ответа на PARP-ингибиторы при HGSC.

Функциональные тесты на дефицит гомологичной рекомбинации. Все доступные HRD-тесты основаны на анализе ДНК, отражающем мутации, накопленные в опухоли. Однако терапевтическое давление может вызывать резистентность, особенно в метастатических опухолях, что снижает точность таких тестов.

Функциональная альтернатива – оценка уровня ядерного белка RAD51, участвующего в гомологичной рекомбинации. RAD51 формирует фокусы в ядре при повреждении ДНК, и этот процесс зависит от комплекса BRCA1-PALB2-BRCA2. В модельных системах снижение активности RAD51 ассоциируется с дефицитом BRCA и чувствительностью к PARP ингибиторам [48].

Тест RAD51 показал надёжность в тканях FFPE, особенно при отборе пациенток с РЯ и раком молочной железы, реагирующих на PARP ингибиторы [49, 50].

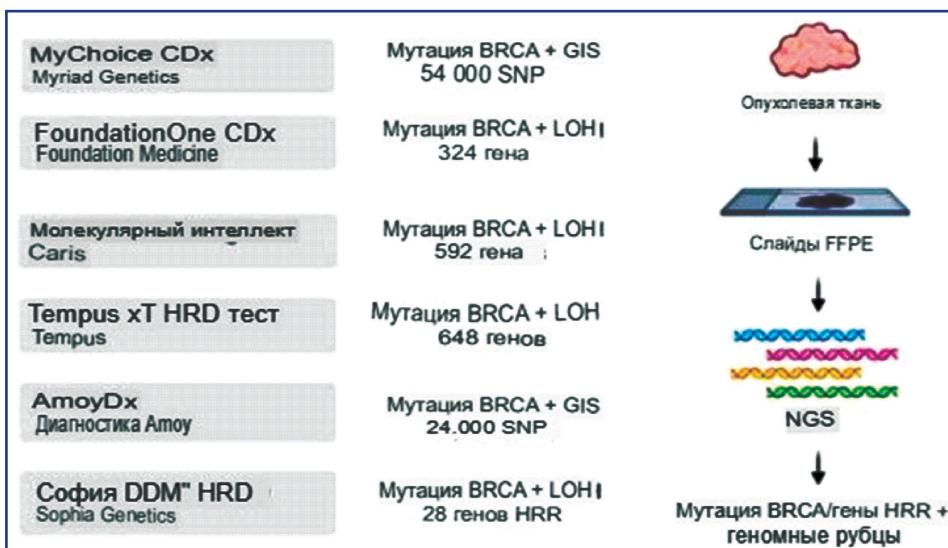


Рисунок 2 – Методы оценки статуса HRD в коммерческих тестах [адаптировано из: 41]

Тестирование дефицита гомологичной рекомбинации в лабораторной практике. Методы тестирования HRD варьируются, включая анализы причин и следствий, секвенирование и SNP-методы для оценки геномной нестабильности. На рынке представлены различные HRD-тесты, предназначенные для лабораторий с высокопроизводительным NGS-оборудованием. Европейские академические центры разрабатывают собственные тесты, стремясь воспроизвести результаты Myriad MyChoice CDx – например, тест Leuven, разработанный в рамках Европейской инициативы ENGOT.

Исследование PAOLA-1/ENGOT-ov25 на 468 образцах РЯ установило значительную корреляцию между результатами тестов Leuven HRD и Myriad myChoice PLUS. Современные тесты, такие как AmoyDX HRD Focus, Oncomine Comprehensive Assay Plus, SOPHiA DDM HRD Solution и Illumina TruSight Oncology 500 HRD, предлагают различные пороговые значения для оценки статуса HRD. Для более точной характеристики их прогностической ценности необходимо проводить их сравнительный анализ с золотым стандартом (BRCA1/2, GIS) [1] в клинических исследованиях, что поможет определить их роль в выборе терапии. Кроме того, комбинированное использование нескольких таких тестов может повысить прогностическую значимость и требует более глубокого исследования, поскольку результаты должны быть согласованы с временными рамками начала лечения.

На сегодняшний день коммерчески доступны несколько тестов HRD. Однако внедрение этой стратегии тестирования в повседневную практику остаётся открытым вопросом. В исследовании Fumagalli et al. была оценена техническая осуществимость анализа HRD Focus Assay (Amoy Diagnostics, Китай), способного обнаруживать патогенетические изменения BRCA1/2 и расчитывать баллы HRD [51]. В ретроспективной серии из 95 пациентов с HGSCOC, подвергнутых внешнему тестированию с помощью решения myChoiceCDx (Myriad Genetics, США), показатель успеха стратегии внутреннего тестирования составил 84,2%. Кроме того, наблюдалась статистически значимая степень соответствия

(97,3%) между молекулярной оценкой BRCA1/2 и этими двумя методическими подходами. Подход к внутреннему тестированию продемонстрировал выдающуюся прогностическую ценность отрицательного результата (100,0%) и обнадеживающую прогностическую ценность положительного результата (83,3%) по сравнению с внешним решением.

Одним из ключевых преимуществ выполнения внутренних тестов является возможность контроля качества и количества образцов, а также выбора наиболее подходящего материала. Однако следует учитывать техническую неоднородность, которая присуща внутренним тестам HRD. Различия в таких параметрах, как референтные диапазоны, анализируемые геномные показатели [1] и состав расширенных панелей, подчеркивают необходимость стандартизации аналитических процессов перед широким внедрением внутренних HRD-тестов.

Ограничения анализа дефицита гомологичной рекомбинации.

1. **Материал FFPE.** Выбор подходящего опухолевого материала для анализа генов HRR является крайне важным этапом. При рецидиве заболевания предпочтение отдается материалам, зафиксированным в формалине и заключённым в парафин (FFPE), поскольку профиль HRD опухоли может изменяться между первичным диагнозом и повторным появлением болезни. Однако в некоторых случаях количество и качество FFPE-ткани оказываются недостаточными, что делает образец непригодным для анализа. В таких ситуациях предпочтительно использовать материал, полученный при первичном диагнозе. Тем не менее, это не всегда осуществимо, особенно если лечение пациент проходил в разных медицинских учреждениях на различных этапах заболевания. Тогда, если технические возможности лаборатории это позволяют, целесообразно рассмотреть анализ герминалных мутаций BRCA (рис. 3).

Кроме того, при исследовании FFPE-препаратах нередко фиксируются изменения, которые не являются истинными мутациями, а представляют собой артефакты, например, дезаминирование оснований или силь-

ную фрагментацию ДНК. Эти артефакты часто не могут быть адекватно интерпретированы. Неправильная фиксация материала – будь то задержка начала фикса-

ции или чрезмерно длительное её проведение – существенно влияет на качество образца и достоверность молекулярно-генетического анализа.

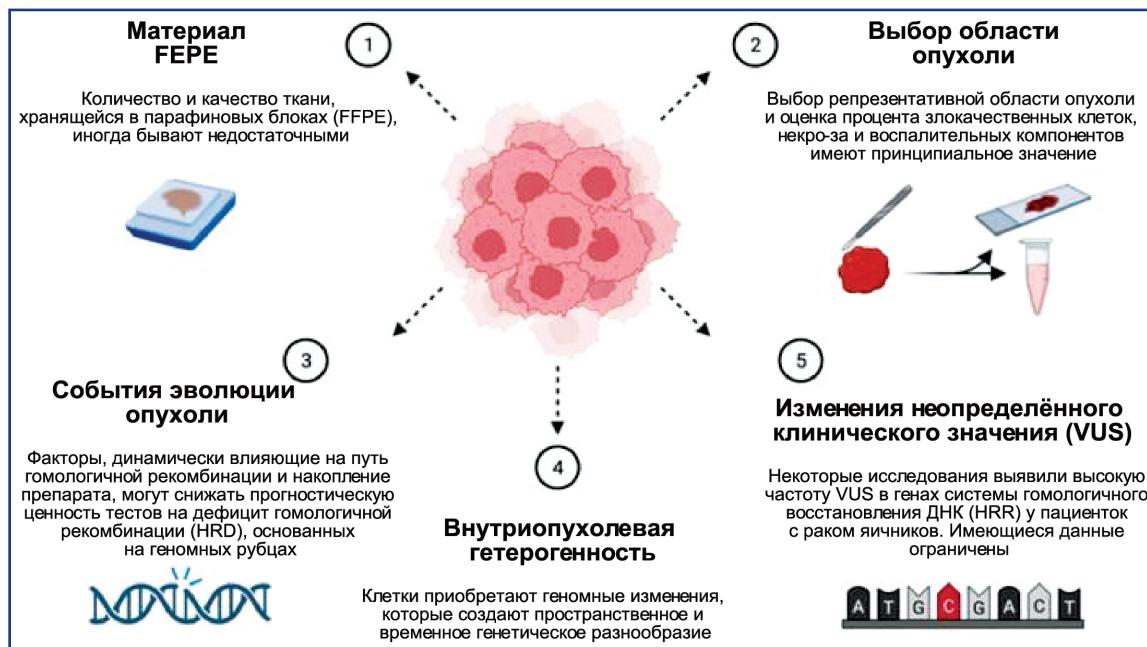


Рисунок 3 – Ограничения анализа дефицита гомологичной рекомбинации

В связи с этим рекомендуется, чтобы молекулярные лаборатории и патологоанатомические отделения придерживались признанных национальных и международных стандартов, таких как ISO 15189. Это необходимо для обеспечения высокого качества как на этапах преданалитической подготовки, так и во время аналитических процедур.

2. *Выбор репрезентативного участка опухоли.* Выбор правильного участка опухоли для исследования и оценка таких параметров, как доля злокачественных клеток, наличие некроза и воспалительных элементов, играют ключевую роль в молекулярной оценке HRD. Для того чтобы методы анализа могли достоверно выявить генетические изменения, содержание опухолевых клеток в исследуемом материале должно составлять не менее 30%, для некоторых тестов не менее 40%. Это условие может быть трудно выполнить при опухолях с выраженной инфильтрацией воспалительными клетками, что часто встречается при HRD-связанном раке.

3. *События эволюции опухоли.* Клиническая значимость тестирования HRD при РЯ на данный момент в основном оценивается с точки зрения эффективности применения PARP-ингибиторов, а не биологического статуса HRD как такового. Вдобавок к мутациям BRCA1/2 важным открытым вопросом остается, могут ли геномные рубцы служить прогностическими биомаркерами, предсказывающими чувствительность опухоли к со-лям платины или PARP ингибиторам. Одним из основных ограничений современных тестов на «геномные шрамы» является их неспособность выявлять события эволюции опухоли, такие как восстановление активности гомологичной рекомбинации в ответ на терапию. Эти факторы, которые динамично модулируют путь гомологичной рекомбинации и накопление лекарственных препаратов, могут значительно снизить прогно-

стическую ценность тестов HRD на «геномные шрамы».

Кроме того, в настоящее время не зафиксировано случаев, когда вторичные мутации или реверсии в BRCA1/2 восстанавливают способность к гомологичной рекомбинации. Хотя мутация BRCA может изначально фиксировать геномный шрам, HRD, опухоль может восстановить способность к гомологичной рекомбинации, даже если шрам останется видимым. Это особенно актуально при РЯ, где примерно половина всех опухолей, мутировавших в BRCA, устойчивых к платиносодержащим препаратам, со временем восстанавливают функцию BRCA после терапии платиной. Кроме того, многие механизмы резистентности к ингибиторам PARP, не связанные с мутациями в BRCA1, не обнаруживаются с помощью тестов на «геномные шрамы» HRD.

Например, мембранные транспортеры могут играть ключевую роль в формировании как врожденной, так и приобретенной резистентности. В связи с этим тесты, которые позволяют функционально оценить активность гомологичной рекомбинации в опухолевом материале, могут стать важным инструментом в клинической практике, предлагая значительные преимущества. Для более точного подхода в рамках персонализированной медицины идеальным вариантом было бы создание стратегии, которая интегрировала бы данные о чувствительности опухоли к препаратам на основе платины, «геномные шрамы», мутационные маркеры и функциональные тесты, обеспечивающие информацию о наличии HRD и способности опухоли к репарации ДНК на всех этапах лечения.

4. *Внутриопухолевая гетерогенность.* Одним из серьёзных препятствий для эффективной диагностики и терапии является внутриопухолевая гетерогенность, заключающаяся в генетических различиях между первичным очагом, участком биопсии и метастатическими зо-

нами. В пределах одной опухоли могут сосуществовать несколько субклонов клеток с различными мутационными профилями. Результаты исследований, посвящённых изучению мутационного спектра в различных сегментах опухолевой ткани, демонстрируют значительные различия в генетических изменениях в зависимости от локализации взятого образца [15]. Эти данные подтверждают наличие пространственной геномной гетерогенности, которая способна существенно повлиять на достоверность результатов при анализе таких биомаркеров, как «геномные шрамы». Подобные различия могут проявляться даже при исследовании отдельных биопсийных образцов [16], что осложняет интерпретацию данных и подчёркивает необходимость тщательного подхода к выбору материала для молекулярного анализа.

Таким образом, одну и ту же опухоль можно классифицировать как «положительную» или «отрицательную» для HRD в зависимости от места взятия биопсии, что объясняется возможной «ошибкой выборки». Это явление включает как биологические различия, наблюдаемые между различными биопсиями, так и технические артефакты, присущие методу, включая даже мелкие различия в тканевом составе между образцами. Также стоит учитывать генетическое разнообразие, которое может проявляться в различных частях одного и того же образца опухоли.

Полиморфизмы с неопределенным значением. Высокая частота полиморфизмов неопределенного значения (variant of uncertain significance, VUS) в других генах, связанных с HRR, скорее всего, связана с ограниченностью данных для интерпретации мутаций в BRCA1 и BRCA2. При анализе генов HRR часто используются различные базы данных, которые могут содержать противоречивую или неопределенную информацию, так как последствия таких изменений ещё не установлены. Некоторые исследования отмечают [1,3] высокую частоту VUS в генах HRR у пациентов с РЯ. Однако они также подчеркивают, что два десятилетия исследований BRCA1 и BRCA2 привели к значительному снижению частоты VUS в этих генах, что делает их частоту ниже, чем у большинства других генов.

Обсуждение: На основании полученных данных можно выделить несколько ключевых моментов, подтверждающих значимость проведения тестирования на наличие дефекта гомологичной рекомбинации при терапии рака яичников, особенно с использованием PARP-ингибиторов и других препаратов, вызывающих повреждения ДНК.

Значение HRD в терапии рака яичников. Дефект гомологичной рекомбинации выступает важным прогностическим индикатором для выявления пациентов, которые потенциально получат наибольшую пользу от лечения препаратами, воздействующими на механизмы репарации ДНК, включая PARP-ингибиторы. HRD может быть обусловлен различными причинами, среди которых наиболее изучены мутации в генах BRCA1/2, а также изменения в других компонентах системы восстановления ДНК, таких как ATM, RAD51, PALB2 и другие [17]. Подобные генетические и эпигенетические нарушения делают опухолевые клетки более уязвимыми к определённым видам терапии, что может существенно улучшить клинические исходы.

Важность точности проведения тестирования. Методы, применяемые для выявления HRD, обладают разной степенью чувствительности и специфичности, что подчёркивает необходимость их унификации и стандартизации. Различия в техническом исполнении тестов – например, в используемых панелях генов, пороговых значениях или типах анализируемых геномных нарушений – могут значительно повлиять на достоверность получаемых данных. Поэтому особенно важно сопоставлять результаты различных методов с общепринятым референтным стандартом, таким как выявление мутаций в генах BRCA1/2. Такой подход позволяет более объективно оценить прогностическую значимость каждого теста и повысить клиническую точность диагностики.

Генетическая неоднородность опухоли и пространственная гетерогенность. Наличие мутационного разнообразия внутри одного опухолевого образования представляет собой серьёзный вызов для молекулярной диагностики и прогнозирования течения заболевания. Генетическая гетерогенность, обусловленная различиями между участками одной и той же опухоли, может приводить к расхождению результатов тестирования HRD в зависимости от места забора биоматериала. Это связано как с внутренними биологическими особенностями опухоли, так и с техническими аспектами, включая выбор локализации биопсии и анализ различных участков ткани, что требует осторожного подхода при интерпретации результатов.

Проблематика вариантов с неопределенной клинической значимостью (VUS). Высокая частота выявления вариантов с неопределенной значимостью в генах, отвечающих за репарацию ДНК, у пациенток с раком яичников затрудняет точную интерпретацию молекулярных тестов и принятие обоснованных терапевтических решений. Однако по мере накопления данных и улучшения классификации мутаций наблюдается тенденция к снижению доли VUS, особенно в отношении генов BRCA1/2, что положительно отражается на диагностической точности и прогностической оценке.

Сотрудничество между учреждениями и развитие новых диагностических подходов. Несмотря на наличие разнообразных методик для определения HRD-статуса, их применение в рутинной клинической практике пока ограничено. Для преодоления этого барьера необходимо активное взаимодействие между различными исследовательскими и клиническими учреждениями, направленное на разработку, валидацию и стандартизацию подходов к тестированию. Надёжные и воспроизводимые методы диагностики, включая функциональные тесты, должны стать обязательной составляющей лечебного протокола для всех пациенток с HGSC.

Заключение: Определение HRD-статуса играет ключевую роль в персонализированном лечении рака яичников, особенно при назначении PARP-ингибиторов. Тем не менее эффективность данного подхода во многом зависит от качества и точности используемых тестов, а также от способности методик адекватно отражать спектр генетических нарушений в опухоли.

При этом необходимо учитывать не только лабораторные параметры, но и клинические факторы, включая пространственную гетерогенность новообразования и влияние биологических особенностей на результаты тестирования.

Для успешного внедрения HRD-тестов в клиническую практику необходимо решить вопросы стандартизации и оптимизации методов, а также провести дополнительные исследования, направленные на улучшение тестов и понимания механизмов, стоящих за развитием устойчивости опухолей. Мультиинституциональные усилия, направленные на создание единого подхода к тестированию HRD, будут способствовать более точному определению пациентов, которым может быть показано лечение ингибиторами PARP, и улучшению исходов лечения.

В перспективе важно разработать комплексную стратегию, которая интегрировала бы все доступные данные – от мутационных маркеров до функциональных анализов HRD – и могла бы служить основой для более точного и эффективного подхода в терапии РЯ, обеспечивая наилучшие результаты для каждого пациента.

Список использованных источников:

1. Mangogna A., Munari G., Pepe F., Maffii E., Giampaolino P., Ricci G., Fassan M., Malapelle U., Biffi S. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer: From the Biological Rationale to Current Diagnostic Approaches // J. Pers. Med. – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 284. <https://doi.org/10.3390/jpm13020284>
2. Yamamoto H., Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 23. – P. 348. <https://doi.org/10.3390/ijms23010348>
3. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer // Cancer Discov. – 2015. – Vol. 5. – P. 1137–1154. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0714>
4. Prakash R., Zhang Y., Feng W., Jasin M. Homologous Recombination and Human Health: The Roles of BRCA1, BRCA2, and Associated Proteins // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2015. – Vol. 7. – P. a016600. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016600>
5. Moynahan M.E., Jasin M. Mitotic Homologous Recombination Maintains Genomic Stability and Suppresses Tumorigenesis // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2010. – Vol. 11. – P. 196–207. <https://doi.org/10.1038/nrm2851>
6. King M.-C. "The Race" to Clone BRCA1 // Science. – 2014. – Vol. 343. – P. 1462–1465. <https://doi.org/10.1126/science.1251900>
7. da Cunha Colombo Bonadio R.R., Fogace R.N., Miranda V.C., Diz M.D.P.E. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer: A Review of Its Epidemiology and Management // Clin. Sao Paulo Braz. – 2018. – Vol. 73. – P. e450s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e450s>
8. O'Connor M.J. Targeting the DNA Damage Response in Cancer // Mol. Cell. – 2015. – Vol. 60. – P. 547–560. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.040>
9. Abkevich V., Timms K.M., Hennessy B.T., Potter J., Carey M.S., Meyer L.A., Smith-McCune K., Broaddus R., Lu K.H., Chen J., Tran T.V., Williams D., Iliiev D., Jammulapati S., FitzGerald L.M., Krivak T., DeLoia J.A., Gutin A., Mills G.B., Lanchbury J.S. Patterns of Genomic Loss of Heterozygosity Predict Homologous Recombination Repair Defects in Epithelial Ovarian Cancer // Br. J. Cancer. – 2012. – Vol. 107. – P. 1776–1782. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.451>
10. Birkbak N.J., Wang Z.C., Kim J.-Y., Eklund A.C., Li Q., Tian R., Bowman-Colin C., Li Y., Greene-Colozzi A., Iglesias J.D., Tung N., Ryan P.D., Garber J.E., Silver D.P., Szallasi Z., Richardson A.L. Telomeric Allelic Imbalance Indicates Defective DNA Repair and Sensitivity to DNA-Damaging Agents // Cancer Discov. – 2012. – Vol. 2. – P. 366–375. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0206>
11. Popova T., Manié E., Rieunier G., Caux-Moncoutier V., Tirapu C., Dubois T., Delattre O., Sigal-Zafrani B., Bollet M., Longy M., Houdayer C., Sastre-Garau X., Vincent-Salomon A., Stoppa-Lyonnet D., Stern M.H. Ploidy and Large-Scale Genomic Instability Consistently Identify Basal-like Breast Carcinomas with BRCA1/2 Inactivation // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72. – P. 5454–5462. <https://doi.org/10.1158/0008-5472-CAN-12-1470>
12. Stewart M.D., Merino Vega D., Arend R.C., Baden J.F., Barbash O., Beaubier N., Collins G., French T., Ghahramani N., Hinson P., Jelinic P., Marton M.J., McGregor K., Parsons J., Ramamurthy L., Sausen M., Sokol E.S., Stenzinger A., Stires H., Timms K.M., Turco D., Wang I., Williams J.A., Wong-Ho E., Allen J. Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays // Oncologist. – 2022. – Vol. 27. – P. 167–174. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab053>
13. Timms K.M., Abkevich V., Hughes E., Neff C., Reid J., Morris B., Kalva S., Potter J., Tran T.V., Chen J., Iliiev D., Sangale Z., Tikishvili E., Perry M., Zharkikh A., Gutin A., Lanchbury J.S. Association of BRCA1/2 Defects with Genomic Scores Predictive of DNA Damage Repair Deficiency among Breast Cancer Subtypes // Breast Cancer Res. BCR. – 2014. – Vol. 16. – P. 475. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0475-x>
14. Marquardt A.M., Eklund A.C., Joshi T., Krzysztanek M., Favero F., Wang Z.C., Richardson A.L., Silver D.P., Szallasi Z., Birkbak N.J. Pan-Cancer Analysis of Genomic Scar Signatures Associated with Homologous Recombination Deficiency Suggests Novel Indications for Existing Cancer Drugs // Biomark. Res. – 2015. – Vol. 3. – P. 9. <https://doi.org/10.1186/s40364-015-0033-4>
15. Zhang H., Liu T., Zhang Z., Payne S.H., Zhang B., McDermott J.E., Zhou J.-Y., Petyuk V.A., Chen L., Ray D., Sun S., Yang F., Chen L., Wang J., Shah P., Cha S.W., Ayietan P., Woo S., Tian Y., Gritsenko M.A., Clauss T.R., Choi C., Monroe M.E., Thomas S., Nie S., Wu C., Moore R.J., Yu K.H., Tabb D.L., Fenyo D., Bafna V., Wang Y., Rodriguez H., Boja E.S., Hiltke T., Rivers R.C., Sokoll L., Zhu H., Shih I.M., Cope L., Pandey A., Zhang B., Snyder M.P., Levine D.A., Smith R.D., Chan D.W., Rodland K.D. Integrated Proteogenomic Characterization of Human High-Grade Serous Ovarian Cancer // Cell. – 2016. – Vol. 166. – P. 755–765. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.069>
16. Ngoi N.Y.L., Tan D.S.P. The Role of Homologous Recombination Deficiency Testing in Ovarian Cancer and Its Clinical Implications: Do We Need It? // ESMO Open. – 2021. – Vol. 6. – P. 100144. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100144>
17. Маличенко Н.В., Комова Е.Ю., Кулаева О.И., Кирпичников М.П., Студитский В.М. Ингибиторы PARP1: разработка противоопухолевых препаратов // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2015. – Т. 7. – № 3 (26). – С. 30–41.
18. Helleday T., Petermann E., Lundin C., Hodgson B., Sharma R.A. DNA Repair Pathways as Targets for Cancer Therapy // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 193–204. <https://doi.org/10.1038/nrc2342>
19. Уткин Д. О. Клиническое значение гиперметилированных генов микрорнк и растворимых форм рецептора и лиганды контролльной точки иммунитета PD-1/PD-L1 при раке яичников : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.6 – М., 2023. – 200 с. [Utkin D. O. Klinicheskoe znachenie gipermetilirovannykh genov mikrornk i rastvorimyx form receptora i liganda kontrol'noj tochki immuniteta PD-1/PD-L1 pri rake yaichnikov : dis. ... kand. med. nauk : 3.1.6 – M., 2023. – 200 s. (in Russ.).] URL: <https://www.ronc.ru/upload/iblock/d46/mog0k8p8pc34krewfq9odsikd6x18317/Dissertatsiya-Utkina-D.O..pdf> (дата обращения: 04.06.2025).
20. Шарапов М.Г., Карманова Е.Е., Гудков С.В. Механизмы радиорезистентности раковых клеток: современные тенденции и перспективы исследований // Биофизика. – 2024. – Т. 69. – № 6. – С. 1235–1262 [Sharapov M.G., Karmanova E.E., Gudkov S.V. Mechanizmy radiorezistentnosti rakovyx kletok: sovremenyye tendencii i perspektiv issledovanij // Biofizika. – 2024. – T. 69. – № 6. – S. 1235–1262 (in Russ.).] http://elibrary.ru/item.asp?id=75182579
21. Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.-A., Senkus E., Xu B., Masuda N., Delalodge S., Li W., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Domchek S.M. OlympiAD Final Overall Survival and Tolerability Results: Olaparib versus Chemotherapy Treatment of Physician's Choice in Patients with a Germline BRCA Mutation and HER2-Negative Metastatic Breast Cancer // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30. – P. 558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>
22. González-Martin A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K., Jardon K., Redondo A., Moore R.G., Vulsteke C., O'Cearbhail R.E., Lund B., Backes F., Barretina-Ginesta P., Haggerty A.F., Rubio-Pérez M.J., Shahin M.S., Mangili G., Bradley W.H., Bruchim I., Sun K., Malinowska I.A., Li Y., Gupta D., Monk B.J. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 381. – P. 2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>

23. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S., Chi K.N., Sartor O., Agarwal N., Olmos D., A. Thiery-Vuillemin, P. Twardowski, N. Mehra, C. Goessl, J. Kang, J. Burghouts, W. Wu, A. Kohlmann, C.A. Adelman, and M. Hussain Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 2091-2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>
24. Russo A., Incorvaia L., Capoluongo E., Tagliaferri P., Gori S., Cortesi L., Genuardi M., Turchetti D., De Giorgi U., Di Maio M., Barberis M., Dessen M., Del Re M., Lapini A., Luchini C., Jereczek-Fossa B.A., Sapino A., Cinieri S. Implementation of Preventive and Predictive BRCA Testing in Patients with Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate Cancer: A Position Paper of Italian Scientific Societies // *ESMO Open*. – 2022. – Vol. 7. – Art. no. 100459. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100459>
25. Stegel V., Blatnik A., Škof E., Dragoš V.Š., Krajc M., Gregorić B., Škerl P., Strojnik K., Klančar G., Banjac M. Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in BRCA1/2 and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – Art. no. 1434. <https://doi.org/10.3390/cancers14061434>
26. Weren R.D.A., Mensenkamp A.R., Simons M., Eijkelenboom A., Sie A.S., Ouchene H., van Asseldonk M., Gomez-Garcia E.B., Blok M.J., de Hullu J.A., Nelen M.R., Hoischen A., Bulten J., Tops B.B., Hoogerbrugge N., Ligtenberg M.J. Novel BRCA1 and BRCA2 Tumor Test as Basis for Treatment Decisions and Referral for Genetic Counselling of Patients with Ovarian Carcinomas // *Hum. Mutat.* – 2017. – Vol. 38. – P. 226-235. <https://doi.org/10.1002/humu.23137>
27. Venkitaraman A.R. A Growing Network of Cancer-Susceptibility Genes // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1917–1919. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr023150>
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma // *Nature*. – 2011. – Vol. 474. – P. 609-615. <https://doi.org/10.1038/nature10166>
29. Buisson R., Dion-Côté A.-M., Coulombe Y., Launay H., Cai H., Stasiak A.Z., Stasiak A., Xia B., Masson J.-Y. Cooperation of Breast Cancer Proteins PALB2 and Piccolo BRCA2 in Stimulating Homologous Recombination // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1247-1254. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1915>
30. Taniguchi T., Tischkowitz M., Ameziane N., Hodgson S.V., Mathew C.G., Joenje H., Mok S.C., D'Andrea A.D. Disruption of the Fanconi Anemia-BRCA Pathway in Cisplatin-Sensitive Ovarian Tumors // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 568-574. <https://doi.org/10.1038/nm852>
31. Wilkerson P.M., Dedes K.J., Wetterskog D., Mackay A., Lambros M.B., Mansour M., Frankum J., Lord C.J., Natrajan R., Ashworth A., Reis-Filho J.S. Functional Characterization of EMSY Gene Amplification in Human Cancers // *J. Pathol.* – 2011. – Vol. 225. – P. 29-42. <https://doi.org/10.1002/path.2944>
32. Baer R., Ludwig T. The BRCA1/BARD1 Heterodimer, a Tumor Suppressor Complex with Ubiquitin E3 Ligase Activity // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2002. – Vol. 12. – P. 86-91. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(01\)00269-6](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(01)00269-6)
33. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J., Dobrovic A., Birrer M.J., Webb P.M., Stewart C., Friedlander M., Fox S., Bowtell D., Mitchell G. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women with Ovarian Cancer: A Report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2654-2663. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8545>
34. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of "BRCAnezz" in Sporadic Cancers // *Nat. Rev. Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 814-819. <https://doi.org/10.1038/nrc1457>
35. Tan D.S.P., Rothermundt C., Thomas K., Bancroft E., Eeles R., Shanley S., Ardern-Jones A., Norman A., Kaye S.B., Gore M.E. "BRCAnezz" Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients with Epithelial Ovarian Cancer Associated with BRCA1 and BRCA2 Mutations // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5530-5536. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.1703>
36. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., Thornton A., Norquist B.M., Casadei S., Nord A.S., Agnew K.J., Pritchard C.C., Scroggins S., Garcia R.L., King M.C., Swisher E.M. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas // *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20. – P. 764-775. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
37. Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y., Taniguchi T., Fountzilas E., Francoeur N., Levine D.A., Cannistra S.A. Gene Expression Profile of BRCAnezz That Correlates with Responsiveness to Chemotherapy and with Outcome in Patients with Epithelial Ovarian Cancer // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3555-3561. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.5719>
38. Miller R.E., Leary A., Scott C.L., Serra V., Lord C.J., Bowtell D., Chang D.K., Garsed D.W., Jonkers J., Ledermann J.A., Nik-Zainal S., Ray-Coquard I., Shah S.P., Matias-Guiu X., Swisher E.M., Yates L.R. ESMO Recommendations on Predictive Biomarker Testing for Homologous Recombination Deficiency and PARP Inhibitor Benefit in Ovarian Cancer // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* – 2020. – Vol. 31. – P. 1606-1622. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102>
39. Banerjee S., Gonzalez-Martin A., Harter P., Lorusso D., Moore K.N., Oaknin A., Ray-Coquard I. First-Line PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Summary of an ESMO Open-Cancer Horizons Round-Table Discussion // *ESMO Open*. – 2020. – Vol. 5. – Art. no. e001110. <https://doi.org/10.1136/esmopen-2020-001110>
40. Stover E.H., Fuh K., Konstantinopoulos P.A., Matulonis U.A., Liu J.F. Clinical Assays for Assessment of Homologous Recombination DNA Repair Deficiency // *Gynecol. Oncol.* – 2020. – Vol. 159. – P. 887-898. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.029>
41. Paulet L., Trecourt A., Leary A., Peron J., Descotes F., Devouassoux-Shisheboran M., Leroy K., You B., Lopez J. Cracking the Homologous Recombination Deficiency Code: How to Identify Responders to PARP Inhibitors // *Eur. J. Cancer*. – 2022. – Vol. 166. – P. 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.037>
42. Chiang Y.-C., Lin P.-H., Cheng W.-F. Homologous Recombination Deficiency Assays in Epithelial Ovarian Cancer: Current Status and Future Direction // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 675972. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675972>
43. Pennington K.P., Swisher E.M. Hereditary Ovarian Cancer: Beyond the Usual Suspects // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 124. – P. 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.415>
44. Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: Different Roles in a Common Pathway of Genome Protection // *Nat. Rev. Cancer*. – 2011. – Vol. 12. – P. 68-78. <https://doi.org/10.1038/nrc3181>
45. Loveday C., Turnbull C., Ramsay E., Hughes D., Ruark E., Frankum J.R., Bowden G., Kalmyrzaev B., Warren-Perry M., Snape K., Adlard J.W., Barwell J., Berg J., Brady A.F., Brewer C., Brice G., Chapman C., Cook J., Davidson R., Donaldson A., Douglas F., Greenhalgh L., Henderson A., Izatt L., Kumar A., Laloo F., Miedzybrodzka Z., Morrison P.J., Paterson J., Porteous M., Rogers M.T., Shanley S., Walker L. Germline Mutations in RAD51D Confer Susceptibility to Ovarian Cancer // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43. – P. 879-882. <https://doi.org/10.1038/ng.893>
46. Bajrami I., Frankum J.R., Konde A., Miller R.E., Rehman F.L., Brough R., Campbell J., Sims D., Rafiq R., Hooper S., Chen L., Kozarewa I., Assiotis I., Fenwick K., Natrajan R., Lord C.J., Ashworth A. Genome-Wide Profiling of Genetic Synthetic Lethality Identifies CDK12 as a Novel Determinant of PARP1 Inhibitor Sensitivity // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74. – P. 287-297. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2541>
47. Stronach E.A., Paul J., Timms K.M., Hughes E., Brown K., Neff C., Perry M., Gutin A., El-Bahrawy M., Steel J.H., Liu X., Lewsley L.A., Siddiqui N., Gabra H., Lanchbury J.S., Brown R. Biomarker Assessment of HR Deficiency, Tumor BRCA1/2 Mutations, and CCNE1 Copy Number in Ovarian Cancer: Associations with Clinical Outcome Following Platinum Monotherapy // *Mol. Cancer Res. MCR*. – 2018. – Vol. 16. – P. 1103-1111. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0034>
48. Hill S.J., Decker B., Roberts E.A., Horowitz N.S., Muto M.G., Worley M.J., Feltmate C.M., Nucci M.R., Swisher E.M., Nguyen H., Yang C., Morizane R., Kochupurakkal B.S., Do K.T., Konstantinopoulos P.A., Liu J.F., Bonventre J.V., Matulonis U.A., Shapiro G.I., Berkowitz R.S., Crum C.P., D'Andrea A.D. Prediction of DNA Repair Inhibitor Response in Short-Term Patient-Derived Ovarian Cancer Organoids // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1404-1421. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0474>
49. Castroviejo-Bermejo M., Cruz C., Llop-Guevara A., Gutiérrez-Enríquez S., Duxy M., Ibrahim Y.H., Gris-Olivier A., Pellegrino B., Bruna A., Guzmán M., Rodríguez, Grueso J., Bonache S., Moles-Fernández A., Villacampa G., Viaplana C., Gómez P., Vidal M., Peg V., Serres-Créixams X., Dellaire G., Simard J., Nuciforo P., Rubio I.T., Dienstmann R., Barrett J.C., Caldas C., Baselga J., Saura C., Cortés J., Déas O., Jonkers J., Masson J.Y., Cairo S., Judde J.G., O'Connor M.J., Díez O., Balmaña J., Serra V. A RAD51 Assay Feasible in Routine Tumor Samples Calls PARP Inhibitor Response beyond BRCA Mutation // *EMBO Mol. Med.* – 2018. – Vol. 10. – Art. no. e9172. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809172>

50. Blanc-Durand F., Yaniz E., Genestie C., Rouleau E., Berton D., Lortholary A., Dohollou N., Desauw C., Fabbro M., Malaurie E., Bonichon-Lamaichhane N., Dubot C., Kurtz J.E., de Rauglaudre G., Raban N., Chevalier-Place A., Ferron G., Kaminsky M.C., Kramer C., Rouleau E., Leary A. Evaluation of a RAD51 Functional Assay in Advanced Ovarian Cancer, a GINECO/GINEEPS Study // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39

51. Fumagalli C., Betella I., Ranghiero A., Guerini-Rocco E., Bonaldo G., Rappa A., Vacirca D., Colombo N., Barberis M. In-house testing for homologous recombination repair deficiency (HRD) testing in ovarian carcinoma: a feasibility study comparing AmoyDx HRD Focus panel with Myriad myChoiceCDx assay // *Pathologica*. – 2022. – Vol. 114(4). – P. 288-294. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-791>

АНДАТПА

АНАЛЫҚ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГОМОЛОГИЯЛЫҚ РЕКОМБИНАЦИЯ ТАПШЫЛЫҒЫН АНЫҚТАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕРИ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

C.O. Осикбаева¹, М.Г. Оразгалиева¹, А.Е. Айдаров^{2,3}, Д.И. Дубчев^{1,4}, Р.З. Абдрахманов¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Алматы онкологиялық орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Әзектілігі: Фалымдар қатерлі ісік геномикасының негіздерін зерттеуді және тереңірек зерттеуді жалғастыра отырып, олар қатерлі ісіктің әртүрлі формаларына төн барған сайын кеңірек молекулалық саусақ іздерін табуда. Осындай белгілердің бірі әртүрлі қатерлі ісіктердің биологиясын түсініде барған сайын маңызды болып келе жатқан гомологиялық рекомбинация тапшылығы (homologous recombination deficiency, HRD) болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – аналық безі қатерлі ісігіндегі гомологтық рекомбинация тапшылығы статусын бағалау үшін нарықта және клиникалық тәжірибеде қолданылатын қолданыстағы әдістерге шолу жасасу.

Әдістері: Бұл шолуда әртүрлі әдебиет көздері пайдаланылды, соның ішінде ғылыми мақалалар, шолулар. Әдебиеттердің іздеу PubMed, Cochrane library, Scopus және Web of Science деректорларында «жұмырытқа безінің разы», "homologous recombination deficiency", "homologous recombination repair" деген кітт сөздермен жүргізілді. Мақалаларды шолу жұмысына қосу олардың мазмұны мен зерттеу маңызыбына сәйкес келуіне негізделді. Идея тереңдігі 5 жылды (2020-2025 ж.) қамтыды.

Нәтижелері: Шолуда ұсынылған әр әдістің оз артықшылықтары мен кемшиліктері бар, сондықтан қолданыстағы тесттерді клиникалық зерттеулерде алтын стандарттеп (BRCA1/2, GIS) салыстыру оте маңызды, бұл олардың болжасамдық мәнін жақсырақ сипаттауга және оларды емдеу схемасына енгізуге мүмкіндік береді. Бірнеше тесттің комбинациясы жоғары болжасамдық мәнін қамтамасыз етуі мүмкін. HRD ішкі тестілерін сипаттайтын техникалық біртекті еместікті ескеру маңызды. Кейір техникалық сипаттамалардағы вариациялар (мысалы, референттік ауқым, талданатын геномдық корсеткіштер, панельді кеңеу) ішкі HRD тестілерін енгізбестен бұрын аналитикалық процедураларды үйлестірудің маңыздылығын корсетеді.

Корытынды: HRD статусын талдау аналық безі қатерлі ісігі бар науқастардың терапевтикалық емдеуде қажет. Алайда бірнеше преаналитикалық және аналитикалық факторлар оның хирургиялық патология зертханаларындағы клиникалық сынақтарына әсер етуі мүмкін. Соңғы жылдардың нарықта көптеген HRD тестілерін пайда болды, бірақ олардың клиникалық қолданылуы әлі күнгө дейін күнделік тәжірибе болып табылмайды. Консалттың күш-жігер аналық бездердің жоғары дөрежелі серозды карциномасы бар барлық пациенттер үшін сәйкес HRD тестін қамтамасыз ететін ең жақсы тәсілдерді анықтауы керек.

Тұрғынды сөздер: аналық безі қатерлі ісігі, гомологиялық рекомбинация тапшылығы (HRD), биомаркер, мутация.

ABSTRACT

MODERN METHODS FOR DETERMINING HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY IN OVARIAN CANCER: A LITERATURE REVIEW

S.O. Ossikbayeva¹, M.G. Orazgaliyeva¹, A.E. Aidarov^{2,3}, D.I. Dubchev^{1,4}, R.Z. Abdrahmanov¹

¹Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Kazakh-Russian Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: As scientists continue to explore and deepen their understanding of cancer genomics, they are increasingly able to identify broader molecular «fingerprints» characteristic of various forms of cancer. One such marker is homologous recombination deficiency (HRD), which is gaining importance in understanding the biology of different cancer types.

The study aimed to review the available methods used in clinical practice to assess homologous recombination deficiency status in ovarian cancer.

Methods: This review utilized various literature sources, including scientific articles and reviews. Literature search was conducted in databases such as PubMed, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science using keywords like «ovarian cancer», «homologous recombination deficiency», and «homologous recombination repair». Articles were included in the review based on their content and relevance to the research topic. The search covered a period of 5 years (2020-2025).

Results: Each method presented in the review has specific advantages and disadvantages. It is important to compare the available tests with the gold standard (BRCA1/2, GIS) in clinical trials to better characterize their prognostic value and integrate them into treatment regimens. The combination of multiple tests may provide higher prognostic value. It is crucial to consider the technical heterogeneity that characterizes

internal HRD tests. Variations in certain technical characteristics (e.g., reference range, analyzed genomic markers, panel expansion) highlight the importance of harmonizing analytical procedures before implementing internal HRD tests.

Conclusion: HRD status analysis is essential in treating ovarian cancer. However, several pre-analytical and analytical factors can influence its clinical testing in surgical pathology laboratories. In recent years, numerous HRD tests have emerged on the market, but their clinical implementation remains far from routine practice. Multicenter efforts should determine the best approaches to ensure adequate HRD testing for all patients with HGSOC.

Keywords: ovarian cancer, homologous recombination deficiency (HRD), biomarker, mutation.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках диссертационного исследования А.Е. Айдарова «Персонализированная диагностика и лечение рака яичников».

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн, создание научной статьи – Осикбаева С.О., Оразгалиева М.Г.; исполнение заявленного научного исследования – все авторы; интерпретация заявленного научного исследования – Оразгалиева М.Г., Осикбаева С.О., Айдаров А.Е.

Сведения об авторах:

Осикбаева С.О. (корреспондирующий автор) – PhD, специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023367405, e-mail: omirhanova86@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1420-7486;

Оразгалиева М.Г. – кандидат медицинских наук, руководитель Центра молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77070375682, e-mail: madina259@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8191-2068;

Айдаров А.Е. – докторант 3 года обучения, Казахстанско-Российский медицинский университет; Врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073273565, e-mail: askar.a.e@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5081-1264;

Дубчев Д.И. – к.м.н., нейрохирург КазНИИОиР, ассоциированный профессор без звания Кафедры нейрохирургии, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77775810363, e-mail: damirdi@mail.ru, ORCID: 0009-0006-0076-7086;

Абдрахманов Р.З. – Руководитель Центра химиотерапии АО «КазНИИОР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023211031, e-mail: ramil_78@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-8870-8091.

Адрес для корреспонденции: Оразгалиева М.Г., Центр молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР», пр-т Абая 91, Алматы 050026, Республика Казахстан.