



© А.П. Соколенко^{1,2}, Т.В. Городнова¹, Х.Б. Котив¹, И.В. Берлев¹,
Е.Н. Имянитов^{1,2}

Тип мутаций *TP53* и длительность бесплатинового интервала у пациенток с серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anna P. Sokolenko^{1,2}, Tatiana V. Gorodnova¹, Khristina B. Kotiv¹, Igor V. Berlev¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

TP53 Mutation Type and Platinum-Free Interval in Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Нарушение функции p53 — это драйверное событие в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности (HGSO). Существует два основных функциональных типа мутаций *TP53*: инактивирующие повреждения, которые сопровождаются потерей экспрессии гена (LOF-мутации), и замены, приводящие к появлению новых онкогенных функций p53.

Цель. Изучить, влияет ли тип мутации *TP53*, а именно аминокислотные замены в ДНК-связывающем домене (DBD) p53 и инактивирующие повреждения, на скорость репопуляции микрометастазов в отсутствие цитотоксического воздействия и, таким образом, на продолжительность бесплатинового интервала (PFI) у пациенток с HGSO.

Материалы и методы. Продолжительность PFI проанализирована у 60 больных HGSO III–IV стадии FIGO, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2017–2023 гг. В исследование включались пациентки с известным статусом мутаций *BRCA1/2*, которые завершили адъювантный этап платиносодержащей терапии и не имели признаков заболевания на момент окончания лечения. Соматические мутации *TP53* определяли методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. В *BRCA1/2*-ассоциированных карциномах были обнаружены значимые различия в продолжительности PFI у больных с LOF- и DBD-мутациями *TP53* (медианы PFI 55,9 (95 % ДИ 12,5–99,4) и 11,5 (95 % ДИ 3,4–19,6) мес., соответственно ($p = 0,04$)). Продолжительность PFI > 12 мес. в группе *BRCA1/2*-ассоциированных раков чаще наблюдалась в случае LOF-мутаций, чем миссенс-мутаций в DBD (10/11 [91 %] vs. 8/17 [47 %], $p = 0,04$); в спорадических карциномах такое различие обнаружено не было.

Выводы. В *BRCA1/2*-ассоциированных карциномах яичника тип мутаций *TP53* коррелирует с продолжительностью PFI и частотой достижения PFI > 12 мес. Анализ статуса p53 в HGSO может улучшить возможности персонализированного лечения новообразований этой локализации.

Introduction. Alteration of p53 function is a driving event in high-grade serous ovarian cancer (HGSO). There are two main functional types of *TP53* mutations: inactivating mutations associated with loss of gene expression (loss-of-function, LOF) and substitutions that confer novel oncogenic functions to p53 (gain-of-function).

Aim. To investigate whether the type of *TP53* mutations (missense mutations in the DNA-binding domain (DBD)) affects the regrowth of micrometastases in the absence of cytotoxic exposure and thus the duration of the platinum-free interval (PFI) in patients with HGSO.

Materials and Methods. The duration of PFI was analyzed in 60 HGSO patients treated at the N.N. Petrov NMRC of Oncology between 2017 and 2023. The study included patients with known *BRCA1/2* status who had completed adjuvant platinum-based therapy and were disease-free at the end of treatment. Somatic *TP53* mutations were detected by next-generation sequencing.

Results. In *BRCA1/2*-associated cancers, significant differences in PFI duration were observed between patients with LOF and DBD *TP53* mutations (median PFI 55.9 (95 % CI 12.5–99.4) and 11.5 (95 % CI 3.4–19.6) months, respectively ($p = 0.04$)). PFI > 12 months was observed more frequently for LOF mutations than for DBD missense mutations (10/11 [91 %] vs. 8/17 [47 %], $p = 0.04$). No such difference was observed in sporadic cancers.

Conclusion. In *BRCA1/2*-associated ovarian cancer, the type of *TP53* mutations correlates with the duration of PFI and the frequency of achieving PFI > 12 months. Analysis of the p53 status in HGSO may improve the possibilities for personalized treatment of ovarian cancer.

Ключевые слова: бесплатиновый интервал; мутации *BRCA1/2*; мутации *TP53*; серозные карциномы яичника высокой степени злокачественности

Для цитирования: Соколенко А.П., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Тип мутаций *TP53* и длительность бесплатинового интервала у пациенток с серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 550-556. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-550-556

✉ Контакты: Соколенко Анна Петровна, annasokolenko@mail.ru

Keywords: platinum-free interval; *BRCA1/2* mutation; *TP53* mutation; high-grade serous ovarian cancer

For Citation: Anna P. Sokolenko, Tatiana V. Gorodnova, Kristina B. Kotiv, Igor V. Berlev, Evgeny N. Imyanitov. *TP53* mutation type and platinum-free interval in patients with high-grade serous ovarian cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 550-556. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-550-556

Введение

Повреждения гена *TP53* — это одно из самых частых соматических событий в злокачественных новообразованиях и «патогномичный» молекулярный признак серозных карцином яичника высокой степени злокачественности (High-grade serous ovarian cancer — HGSOC): частота мутаций в этом подтипе рака яичника (РЯ) составляет более 95 % [1]. Физиологическая роль p53 заключается в регуляции экспрессии более 100 генов, ответственных за контроль клеточного цикла, апоптоз, репарацию ДНК, аутофагию и метаболизм [2]. p53 включает несколько доменов, основными из которых являются трансактивационный (transactivation domain — TAD), ДНК-связывающий (DNA-binding domain — DBD) и олигодимеризационный (Oligomerization domain — OD). По данным базы IARC (International Agency for Research on Cancer), мутации могут затрагивать любые участки кодирующей или регуляторных последовательностей *TP53*, однако большая часть описанных повреждений приходится на несколько «горячих» кодонов в DBD — 175, 245, 248, 249, 273 и 282 [3].

По функциональному эффекту мутации *TP53* принято классифицировать на неоморфные (с приобретением функции), или GOF (gain-of-function), и инактивирующие, или LOF (loss-of-function). p53 с мутацией по типу GOF не только утрачивает нормальную функцию опухолевого супрессора, но и приобретает новые онкогенные свойства, обеспечивающие инвазию, метастазирование и пролиферацию. Это достигается за счет трансактивации генов, обеспечивающих выживание опухолевых клонов, подавления экспрессии генов с супрессорными функциями, метаболического репрограммирования и изменения иммунной регуляции [4, 5]. Миссенс-мутации в подавляющем большинстве относятся к GOF [6], тогда как нонсенс-замены и инсерции/делеции — к LOF. В клетке p53 функционирует в виде гомотетрамера — комплекса из четырех полипептидных цепей. Для миссенс-мутаций в DBD характерен доминантно-негативный эффект, т. е. способность мутантных полипептидов связываться с нормальными (в случае гетерозиготной мутации) и нарушать активность

всего олигомера. Миссенс-мутанты, как правило, характеризуются большей стабильностью и проявляются более высокой экспрессией мРНК, а также выраженным иммуногистохимическим (ИГХ) окрашиванием [7]. В 2009 г. опубликованы данные [8] о более высокой частоте «транкрирующих» повреждений *TP53* (преждевременных стоп-кодонах и сдвигах рамки считывания) в *BRCA1*-ассоциированных карциномах молочной железы: считается, что в таких опухолях из-за выраженной хромосомной нестабильности мутации без доминантно-негативного эффекта быстро переходят в гемизиготное состояние. Для *BRCA1*-ассоциированных карцином яичника преобладание LOF-мутаций *TP53* не столь характерно, если сравнивать со спорадическими фенокопиями, и на долю миссенс-мутаций приходится значительное число повреждений [9].

Исследования, направленные на анализ предиктивного или прогностического значения мутаций *TP53*, демонстрируют противоречивые результаты. Примечательно, что в многочисленных экспериментах *in vitro* мутации *TP53* как правило были ассоциированы с химиорезистентностью, в т. ч. устойчивостью к цисплатину [10, 11]. В то же время *BRCA1*-ассоциированные РЯ, в подавляющем большинстве содержащие альтерации *TP53*, характеризуются необычно высокой чувствительностью к ДНК-повреждающей терапии [12].

В некоторых клинических исследованиях предпринимались попытки оценить влияние различных типов мутаций *TP53* на исходы лечения и выживаемость у больных с HGSOC. Было показано, что мутации GOF чаще встречаются в платинорезистентных карциномах, а также у пациенток с отдаленными метастазами. Это наблюдение хорошо согласуется с представлениями о новых функциях p53, приобретенных в результате аминокислотных замен и обеспечивающих селективное преимущество опухолевых клеток. При этом статистических различий между мутациями GOF и не-GOF в отношении безрецидивной и общей выживаемости продемонстрировано не было [10]. Более поздние работы свидетельствуют, что прогностическое значение могут иметь отдельные мутации, затрагивающие «горячие» кодоны. Например, замены в кодонах Y163, G266, R282 и

R175 ассоциированы с худшей безрецидивной и общей выживаемостью [9, 13]. Цель работы — проанализировать, влияет ли тип мутации *TP53*, а именно аминокислотные замены, или миссенс-мутации, в ДНК-связывающем домене р53, на скорость репопуляции микрометастазов в отсутствие цитотоксического воздействия и, таким образом, на продолжительность платинового интервала у пациенток с HGSOС.

Материал и методы

В ретроспективный анализ длительности клинической ремиссии (бесплатинового интервала, platinum-free interval — PFI) было включено 60 пациенток, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2017–2023 гг. В исследование включались пациентки с диагнозом серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности и известным статусом *BRCA1/2*, которые завершили адьювантный этап платиносодержащей терапии. В анализируемой серии 49 пациенток получали неoadьювантную химиотерапию (НАПХТ) с последующей интервальной циторедукцией; у 11 больных первым этапом комбинированного лечения был хирургический. Обязательным критерием включения/исключения больных в настоящее исследование являлось отсутствие макроскопической опухоли на момент завершения первичного лечения (пациенты без признаков заболевания). Всем пациентам была выполнена полная циторедуктивная операция (complete cytoreductive — CC-0). У пациенток с начальной стадией IVA и IVB проведена инструментальная оценка экстраперитонеальных очагов, и исключены все случаи с остаточным размером лимфатических узлов более 5 мм. Определение соматических мутаций *TP53* было выполнено методом таргетного высокопроизводительного секвенирования как описано ранее [9]. Описание случаев представлено в табл. 1. Статистические сравнения проводились с использованием программы SPSS Statistics 26. Влияние переменных на риск рецидива оценивалось с использованием регрессии Кокса. Длительности PFI оценивали с использованием метода Каплана – Майера. Все пациентки предоставили информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 1 от 23.01.2020).

Результаты

Соматические мутации *TP53* были выявлены во всех опухолевых образцах: обнаружено

32 (53 %) миссенс-мутации в DBD, 20 инактивирующих мутаций (нонсенс и сдвиги рамки считывания; далее LOF-мутации) и 8 (13 %) мутаций с неопределенным функциональным значением (сплайсинговые, мутации в регуляторных последовательностях и др.). Различий в распределении мутаций разных типов между *BRCA1/2*-ассоциированными и спорадическими карциномами обнаружено не было (табл. 1). На первом этапе анализа мы оценили прогностическое значение таких переменных, как стадия, первый этап комбинированной терапии (НАПХТ или циторедуктивная операция), наличие герминальной мутации *BRCA1/2*, тип мутации *TP53* с использованием регрессии Кокса (табл. 2). При использовании модели с указанными переменными риск рецидива был ожидаемо ниже у пациенток с наследственными мутациями *BRCA1/2*, чем в спорадических случаях ($p = 0,013$). Последующие сравнения в отношении различных мутаций *TP53* были выполнены отдельно в группах спорадических и наследственных РЯ (рис. 1). Так, в группе спорадических случаев медианы PFI достоверно не отличались у пациенток с миссенс-заменами в DBD и LOF-мутациями и составили 10 мес. и 7,4 мес. соответственно ($p = 0,403$). В случаях с наследственными мутациями *BRCA1/2* различие было статистически достоверным при включении в анализ всех пациенток вне зависимости от первого этапа комбинированного лечения: медианы PFI составили 55,9 (95 % ДИ 12,5–99,4) и 11,5 (95 % ДИ 3,4–19,6) мес. у больных с LOF-мутациями и DBD-мутациями, соответственно ($p = 0,04$). При ограничении только группой НАПХТ продолжительность клинической ремиссии также была больше у пациенток с LOF-мутациями, однако это преимущество не достигло статистической значимости (22,3 vs. 11,5 мес., $p = 0,26$; рис. 2). Продолжительность PFI > 12 мес. в группе *BRCA1/2*-ассоциированных РЯ достоверно чаще наблюдалась в случае LOF-мутаций, чем миссенс-мутаций в DBD (10/11 [91 %] vs. 8/17 [47 %], $p = 0,04$, точный критерий Фишера); в спорадических карциномах такое различие не было обнаружено ($p = 1,0$).

Обсуждение

На сегодня для HGSOС единственным молекулярным маркером с доказанным в клинических исследованиях предиктивным и прогностическим значением является дефицит репарации ДНК по типу гомологичной рекомбинации (Homologous recombination deficiency — HRD) [14]. HR-дефицитными является примерно 50 % карцином этого типа, при этом их большая часть ассоциирована с наследственными или

Таблица 1. Характеристика образцов
Table 1. Sample description

	BRCA1/2-ассоциированные карциномы (n = 35)	Спорадические карциномы (n = 25)
Возраст на момент диагноза, медиана (диапазон)	52 (34–73)	59 (36–68)
Стадия FIGO		
IIIС	24 (68,6 %)	19/25 (76,0 %)
IVA-IVB	11 (31,4 %)	6/25 (24,0 %)
НАПХТ	30 (85,7 %)	19/25 (76,0 %)
Первичная циторедукция	5 (14,3 %)	6/25 (24,0 %)
Рецидив на момент включения в исследование	22 (63,0 %)	22 (88,0 %)
PFI > 12 месяцев	22/33 (66,7 %)	10/24 (41,7 %)
PFI < 12 месяцев	11/33 (33,3 %)	14/24 (58,3 %)
Миссенс-мутации в DBD	18 (51,4 %)	14 (56,0 %)
LOF (нонсенс, сдвиг рамки считывания)	11 (31,4 %)	9 (36,0 %)
Другие мутации ¹ ¹ сплайсинговые, интронные, 5'-UTR, миссенс-мутации не в DBD, нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания в 10-11 экзонах	6 (17,1 %)	2 (8,0 %)

Примечания: DBD, ДНК-связывающий домен, LOF, мутации с потерей функции (инактивирующие), PFI, безплатиновый интервал.

Таблица 2. Анализ риска рецидива в исследуемой когорте методом регрессии Кокса
Table 2. Cox regression analysis of recurrence risk in the study cohort

Фактор	Риск	95 % ДИ	P
Первичная циторедукция vs. НАПХТ	0,55	0,23–1,32	0,18
Спорадический рак vs. BRCA1/2-ассоциированный	2,22	1,19–4,18	0,01
FIGO стадия III vs. IV	0,943	0,46–1,95	0,87
Не-миссенс-мутации TP53 vs. миссенс-мутации	0,823	0,42–1,61	0,57

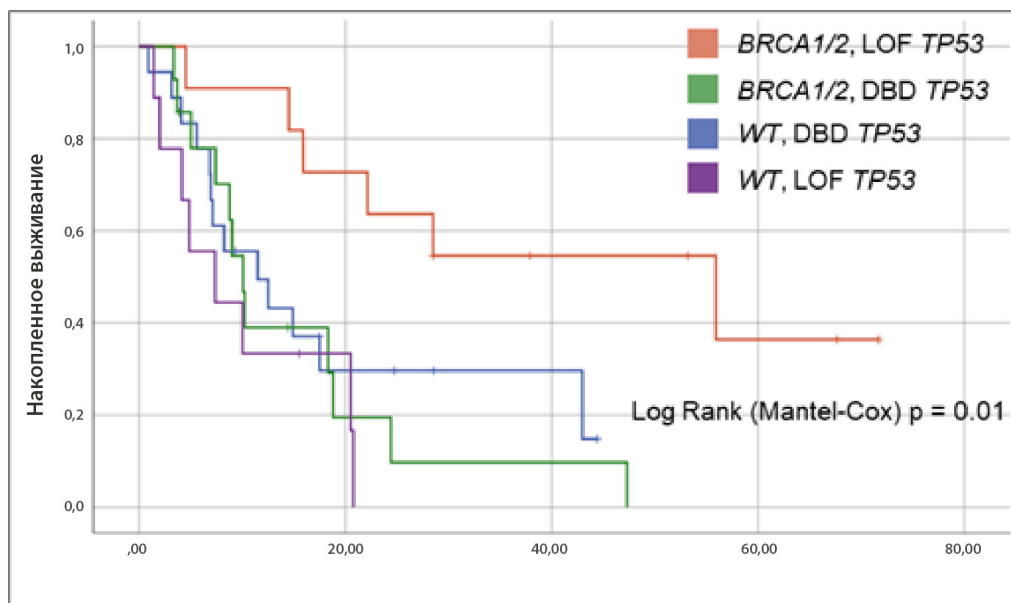


Рис. 1. Длительность PFI (месяцы) в спорадических и BRCA1/2-ассоциированных HGSOС у пациенток с разными типами мутаций TP53. DBD, мутации в DBD домене TP53; LOF, инактивирующие мутации TP53; BRCA1/2, BRCA1/2-ассоциированные карциномы; WT, спорадические карциномы

Fig. 1. PFI (months) in sporadic and BRCA1/2-associated cancers with different TP53 mutations. DBD, DNA binding domain mutations; LOF, loss-of-function mutations; BRCA1/2, BRCA1/2-associated cancers; WT, sporadic cancers

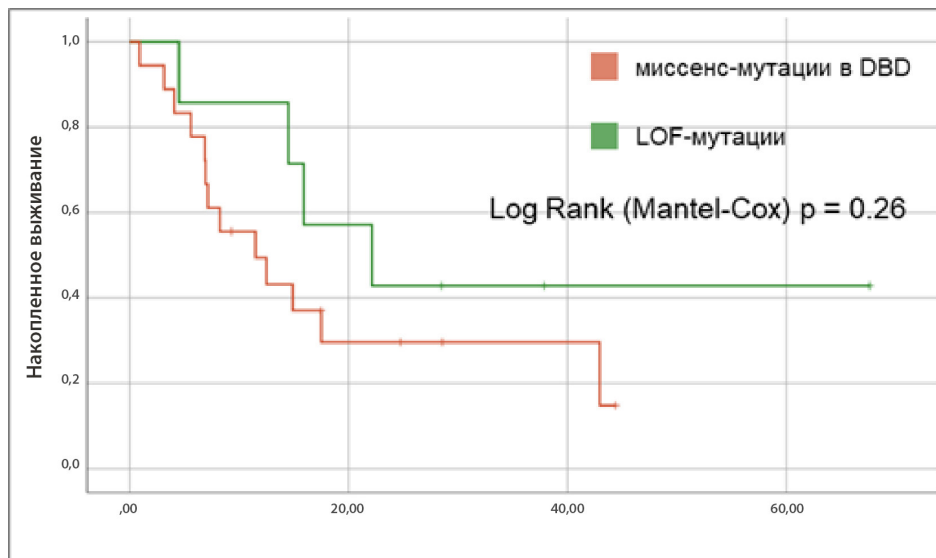


Рис. 2. Длительность PFI (месяцы) в BRCA1/2-ассоциированных HGSOC у пациенток после НАПХТ с разными типами мутаций *TP53*

Fig. 2. PFI (months) after NACT in BRCA1/2-associated cancers with different *TP53* mutations

соматическими мутациями *BRCA1/2* или метилированием промотора *BRCA1* [15]. Все HGSOC развиваются в контексте нарушений функции *TP53*: мутации этого гена являются необходимым условием для предотвращения остановки клеточного цикла в клетках с высоким уровнем хромосомной нестабильности. В данной работе мы предприняли попытку оценить, влияет ли тип мутации *TP53* на скорость репопуляции опухоли *in vivo* у пациенток с HGSOC без признаков заболевания по завершении первичного комбинированного лечения. В экспериментах с модельными организмами было неоднократно показано, что p53 с аминокислотными заменами в ДНК-связывающем домене обладает онкогенными функциями и способствуют более быстрой пролиферации и метастатическому распространению опухолевых клеток [16–18]. Однако клиническое значение миссенс-мутаций *TP53* пока не подтверждено и все еще остается предметом изучения.

В настоящем исследовании мы обнаружили различие в продолжительности PFI и частоте достижения PFI > 12 мес. у пациенток – носительниц наследственных мутаций *BRCA1/2* в зависимости от типа мутации *TP53*. В группе BRCA1/2-ассоциированных карцином с LOF-мутациями медиана PFI достоверно превышала таковую в случаях с миссенс-мутациями в DBD (55 и 11,5 мес. соответственно). Напротив, в спорадических карциномах время до рецидива в опухолях с LOF- и миссенс-мутациями в DBD статистически не отличалось. Более того, в исследуемой серии спорадические и BRCA1/2-ассоциированные случаи с «онкогенными» мутациями *TP53* имели сходную продолжительность PFI (10,1 и 11,5 мес. соответственно). Таким

образом, сочетание наследственного дефекта *BRCA1/2* и инактивирующих мутаций p53 позволяют выделить более благоприятную клиническую группу HGSOC. Продолжительность ремиссии более года зарегистрирована у 90 % пациенток с инактивирующими мутациями и менее чем у 50 % больных с DBD-мутациями *TP53*.

Различие в эффектах p53 между BRCA1/2-ассоциированными и спорадическими карциномами, по-видимому, объясняются специфическими биологическими характеристиками наследственных опухолей. Можно предположить, что карциномы, в которых есть и BRCA1/2-зависимый дефицит системы HR, и повреждение p53, могут быть особенно чувствительными к комбинации химиопрепаратов с различным механизмом действия: ДНК-повреждающего цитостатика (платина, митомицин) и ингибиторов микротрубочек (таксанов). Показано, что p53 и BRCA1 находятся в реципрокном взаимодействии в отношении клеточного ответа на действие различных химиотерапевтических агентов: например, BRCA1 подавляет апоптоз и активирует репарацию после обработки ДНК-повреждающими препаратами и, напротив, запускает апоптоз в ответ на ингибирование веретена деления [19]. В то же время цитотоксическое действие таксанов наиболее эффективно реализуется в p53-дефицитных клетках за счет индукции p53-независимого апоптоза [20, 21].

По сравнению с BRCA1/2-ассоциированными раками яичника, их спорадические фенокопии характеризуются большей молекулярной гетерогенностью. Например, некоторая часть из них может иметь дефицит репарации ДНК вследствие инактивации других генов системы гомологичной репарации и, таким образом,

относиться к категории HRD-положительных. Другая молекулярная подгруппа HGSOC — это опухоли с амплификацией *CCNE1*, на долю которых приходится около 20 % карцином [1]. Опухоли с активацией *CCNE1* резистентны к производным платины. Считается, что мутации *BRCA1* и амплификации *CCNE1* — это взаимоисключающие события в HGSOC [22]. Еще одна разновидность HGSOC — опухоли с высоким уровнем тандемных дупликаций вследствие повреждений *CDK12* — также характеризуется плохим прогнозом [23]. Клиническое значение инактивации и/или гиперэкспрессии *p53* в этих подтипах остается неясным.

Результаты настоящего исследования целесообразно верифицировать, используя данные ИГХ анализа *p53*, который является стандартным этапом морфологического исследования серьезных карцином яичника высокой степени злокачественности. Паттерн иммуногистохимического окрашивания *p53* демонстрирует убедительную корреляцию с типом мутации *TP53*: 95 % повреждений проявляются в виде какой-либо разновидности aberrантного иммунофенотипа [24]. Применение ИГХ-анализа вместо секвенирования *TP53* может значительно упростить и ускорить оценку статуса *p53* в опухоли.

Важно подчеркнуть, что в данном исследовании пациентки с мутациями *BRCA1/2* в период клинической ремиссии не получали поддерживающую терапию ингибиторами *PARP*. Так как использование *PARPi* коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода при *BRCA1/2*-ассоциированном РЯ [25], представляется обоснованным проанализировать, влияет ли экспрессия мутантного *p53* на клинический эффект применения этого класса препаратов.

Заключение

Несмотря на успехи в изучении биологических и клинических особенностей наследственных и спорадических карцином яичника высокой степени злокачественности, эффективных предиктивных и прогностических молекулярных маркеров, кроме мутаций *BRCA1/2* и дефицита гомологичной рекомбинации, для опухолей этой локализации на сегодня нет. В группе *BRCA1/2*-ассоциированных карцином потенциальным маркером, коррелирующим с длительностью клинической ремиссии, может быть тип мутаций *TP53*. Уточнение роли различных типов повреждений *p53* как главного драйверного события в HGSOC, может увеличить возможности прецизионной терапии РЯ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования № 1 от 23.01.2020 одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol No. 1 dated 23.01.2020 was approved by the local ethical committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients signed informed consent for participation in the study.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 19-75-10062.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant 19-75-10062).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors have made a substantial contribution to the preparation of this publication: conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the version to be published.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474: 609-615.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10166>.
2. Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene*. 2017; 36(28): 3943-3956.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.502>.
3. The TP53 Database. National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health. 2023. (17.04.2024) URL: <https://tp53.isb-cgc.org>.
4. Zhang Y., Cao L., Nguyen D., Lu H. TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res*. 2016; 5(6): 650-663.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2016.08.40>.
5. Alvarado-Ortiz E., de la Cruz-López K.G., Becerril-Rico J., et al. Mutant p53 gain-of-function: role in cancer development, progression, and therapeutic approaches. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 8: 607670.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607670>.
6. Bieganski K.T., Mello S.S., Attardi L.D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(5): 359-370.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3711>.
7. Соколенко А.П., Иванцов А.О., Городнова Т.В., et al. Иммунное микроокружение в серьезных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 74-81.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81>. [Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Gorodnova T.V., et al. Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular profiles and neoadjuvant therapy outcome. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncol*

- ogy. 2023; 69(1): 74-81.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81>. (In Rus)].
8. Holstege H., Joosse S.A., van Oostrom C.T., et al. High incidence of protein-truncating TP53 mutations in BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3625-3633.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3426>.
 9. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 439-450.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04301-6>.
 10. Kang H.J., Chun S.M., Kim K.R., et al. Clinical relevance of gain-of-function mutations of p53 in high-grade serous ovarian carcinoma. *PLoS One.* 2013; 8(8): e72609.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072609>.
 11. Sabapathy K., Lane D.P. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1): 13-30.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.151>.
 12. Iyevleva A.G., Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016; 14(1): 17.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0057-2>.
 13. Tuna M., Ju Z., Yoshihara K., et al. Clinical relevance of TP53 hotspot mutations in high-grade serous ovarian cancers. *Br J Cancer.* 2020; 122: 405-412.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0654-8>.
 14. González-Martín A., Harter P., Leary A., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(10): 833-848.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>.
 15. 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; 5(11): 1137-1154.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0714>.
 16. Liu G., McDonnell T.J., Montes de Oca Luna R., et al. High metastatic potential in mice inheriting a targeted p53 missense mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(8): 4174-4179.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.4174>.
 17. Mantovani F., Collavin L., Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death Differ.* 2019; 26(2): 199-212.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0246-9>.
 18. Tang Q., Efe G., Chiarella A.M., et al. Mutant p53 regulates Survivin to foster lung metastasis. *Genes Dev.* 2021; 35(7-8): 528-541.-DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.340505.120>.
 19. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B., et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(22): 1659-1668.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh312>.
 20. Wahl A.F., Donaldson K.L., Fairchild C., et al. Loss of normal p53 function confers sensitization to Taxol by increasing G2/M arrest and apoptosis. *Nat Med.* 1996; 2(1): 72-79.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0196-72>.
 21. Kupryjczyk J., Kraszevska E., Ziolkowska-Seta I., et al. TP53 status and taxane-platinum versus platinum-based therapy in ovarian cancer patients: a non-randomized retrospective study. *BMC Cancer.* 2008; 8: 27.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-27>.
 22. Etemadmoghadam D., Weir B.A., Au-Yeung G., et al. Synthetic lethality between CCNE1 amplification and loss of BRCA1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(48): 19489-19494.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1314302110>.
 23. Macintyre G., Goranova T.E., De Silva D., et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat Genet.* 2018; 50(9): 1262-1270.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0179-8>.
 24. Köbel M., Ronnett B.M., Singh N., et al. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38: S123-S131.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000488>.
 25. Ledermann J., Harter P., Gourley C., et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(15): 1382-1392.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535>.

Поступила в редакцию / Received / 23.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, SPIN: 1256-9758.

Татьяна Васильевна Городнова / Tatiana V. Gorodnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>, SPIN: 2661-9106.

Христина Богдановна Котив / Khristina B. Kotiv / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, SPIN: 3049-8250.

Игорь Викторович Берлев / Igor V. Berlev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>, РИНЦ AuthorID: 274121.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

