

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091343 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.09

(22) Дата подачи заявки
2018.12.27

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/610,761; 62/613,372; 62/680,511

(32) 2017.12.27; 2018.01.03; 2018.06.04

(33) US

(86) PCT/US2018/067653

(87) WO 2019/133697 2019.07.04

(71) Заявитель:
ТЕСАРО, ИНК. (US)

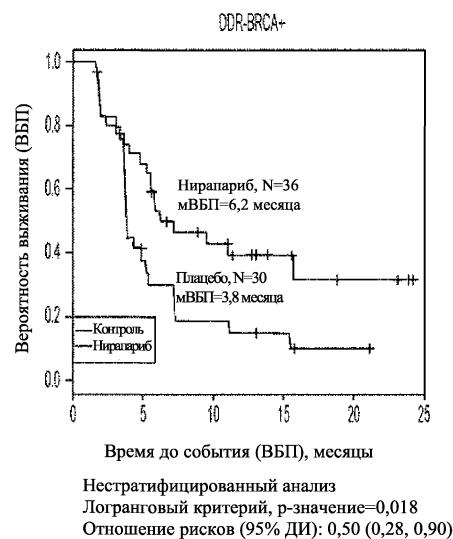
(72) Изобретатель:

Фэн Бинь, Рамасвами Сридхар, Ван
Цзин Юй, Сяо Юнхун, Чжоу Инхуэй
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены способы лечения страдающих раком пациентов с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, отличном от BRCA1/2, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (ПРГ), с помощью ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), такого как нирапариб. В частности, страдающие раком пациенты с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, выбранном из группы, состоящей из BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1, - могут получать терапевтический эффект от лечения нирапарибом.



A1

202091343

202091343

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США №: 62/610761, поданной 27 декабря 2017 г.; 62/613372, поданной 3 января 2018 г.; и 62/680511, поданной 4 июня 2018 г., описание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рак является серьезной проблемой общественного здравоохранения, причем в Соединенных Штатах Америки лишь за 2017 г. ожидается гибель от рака приблизительно 600920 людей, согласно Американскому онкологическому обществу, Cancer Facts & Figures 2016 (<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>). Соответственно, сохраняется потребность в эффективных методах лечения страдающих раком пациентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данной заявке предложены способы лечения страдающего раком пациента с недостаточностью в некоторых генах, вовлеченных в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР, HRR), включая отличные от BRCA1/2 гены РГР. Дополнительно в данной заявке предложен ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) (например, описанный в данной заявке) для применения в способах, описанных в данной заявке. Дополнительно в данной заявке предложено применение ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) (например, описанного в данной заявке) при получении лекарственного средства для применения в способах, описанных в данной заявке. Дополнительно в данной заявке предложено применение ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) (например, описанного в данной заявке) в способах, описанных в данной заявке.

[0004] В первом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, указанный способ включает: идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение

ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) (например, нирапариба) указанному страдающему раком пациенту. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложен ингибитор PARP для применения для лечения рака у пациента, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации указанное лечение включает идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение указанного ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному страдающему раком пациенту. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP при получении лекарственного средства для лечения рака у пациента, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации указанное лечение включает идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение указанного ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному страдающему раком пациенту. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP для лечения рака у пациента, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации указанное лечение включает идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение указанного ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному страдающему раком пациенту.

[0005] Во втором аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента

присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложен ингибитор PARP для применения в способе повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP при получении лекарственного средства для применения в способе повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP в способе повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[0006] В третьем аспекте настоящего изобретения предложен способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложен ингибитор PARP для применения в способе уменьшения опухоли или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP при получении лекарственного средства для применения в способе уменьшения опухоли или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В настоящем изобретении дополнительно предложено применение ингибитора PARP в способе уменьшения опухоли или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один

ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[0007] В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложен ингибитор PARP для применения в способе индукции иммунного ответа у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP при получении лекарственного средства для применения в способе индукции иммунного ответа у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем

указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP в способе индукции иммунного ответа у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[0008] В пятом аспекте настоящего изобретения предложен способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В настоящем изобретении дополнительно предложен ингибитор PARP для применения в способе усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у

пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В настоящем изобретении дополнительно предложено применение ингибитора PARP при получении лекарственного средства для применения в способе усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение ингибитора PARP в способе усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента, у которого обнаружили расстройство, которое отвечает на ингибирование PARP. В вариантах реализации указанный способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP указанному пациенту. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный

ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[0009] В шестом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, указанный способ включает введение ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) (например, нирапариба) страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

[00010] В седьмом аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[00011] В восьмом аспекте настоящего изобретения предложен способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[00012] В девятом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере

один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[00013] В десятом аспекте настоящего изобретения предложен способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток. В вариантах реализации иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток. В вариантах реализации расстройство представляет собой рак.

[00014] В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, выбранном из группы, состоящей из RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D и RAD54L, и их комбинаций.

[00015] В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, выбранном из группы, состоящей из RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6,

POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 и RB1, и их комбинаций.

[00016] В вариантах реализации недостаточность присутствует в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, двадцати или более, двадцати одном или более, двадцати двух или более, двадцати трех или более, двадцати четырех или более, двадцати пяти или более, двадцати шести или более, двадцати семи или более, двадцати восьми или более, двадцати девяти или более, или тридцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D и RAD54L.

[00017] В вариантах реализации недостаточность наблюдается в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, двадцати или более, двадцати одном или более, двадцати двух

или более, двадцати трех или более, двадцати четырех или более, двадцати пяти или более, двадцати шести или более, двадцати семи или более, двадцати восемью или более, двадцати девяти или более или тридцати или более, тридцати одним или более, или тридцати двух или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 и RB1.

[00018] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в панели генов, вовлеченных в путь РГР, причем указанная панель генов содержит TP53 и/или RB1.

[00019] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, выбранном из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, и их комбинаций. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восемью или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается дополнительная недостаточность в некотором гене, причем указанный ген выбран из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC,

OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE, и их комбинаций.

[00020] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, выбранном из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и их комбинаций. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается дополнительная недостаточность в некотором гене, причем указанный ген выбран из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE, и их комбинаций.

[00021] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, выбранном из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и их комбинаций. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более,

восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается дополнительная недостаточность в некотором гене, причем указанный ген выбран из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE, и их комбинаций.

[00022] В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, отличном от BRCA1 или BRCA2, определяют, используя заранее установленную панель генов РГР.

[00023] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР включает один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, пятнадцать или более, шестнадцать или более, семнадцать или более, восемнадцать или более, девятнадцать или более, двадцать или более, двадцать один или более, двадцать два или более, двадцать три или более, двадцать четыре или более, двадцать пять или более, двадцать шесть или более, двадцать семь или более, двадцать восемь или более, двадцать девять или более, или тридцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3,

MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D и RAD54L.

[00024] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, или одиннадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L и дополнительно содержит BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации панель генов дополнительно содержит по меньшей мере один ген, выбранный из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE, и их комбинаций.

[00025] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или

более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и дополнительно содержит BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации панель генов дополнительно содержит по меньшей мере один ген, выбранный из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE, и их комбинаций.

[00026] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, или пятнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и дополнительно

содержит BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации панель генов дополнительно содержит по меньшей мере один ген, выбранный из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE, и их комбинаций.

[00027] В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, отличном от BRCA1 или BRCA2, представляет собой моноаллельную мутацию.

[00028] В вариантах реализации по меньшей мере в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации моноаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию или спорадическую мутацию.

[00029] В вариантах реализации по меньшей мере в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51,

RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации моноаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию или спорадическую мутацию.

[00030] В вариантах реализации по меньшей мере в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 присутствует недостаточность, вызванная моноаллельной мутацией. В вариантах реализации моноаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию или спорадическую мутацию.

[00031] В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, отличном от BRCA1 или BRCA2, представляет собой биаллельную мутацию.

[00032] В вариантах реализации по меньшей мере в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации в двух или более, трех или более,

четырёх или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации биаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию или спорадическую мутацию.

[00033] В вариантах реализации по меньшей мере в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации биаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию или спорадическую мутацию.

[00034] В вариантах реализации по меньшей мере в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах

реализации в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 присутствует недостаточность, вызванная биаллельной мутацией. В вариантах реализации биаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию или спорадическую мутацию.

[00035] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в каждом из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация. В вариантах реализации в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация. В вариантах реализации по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация. В вариантах реализации в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

[00036] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в каждом из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация. В вариантах реализации в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация. В вариантах реализации по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация. В вариантах реализации в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

[00037] В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдается недостаточность в каждом из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация. В вариантах реализации в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация. В вариантах реализации по меньшей мере в одном

гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация. В вариантах реализации в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

[00038] В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР (например, по меньшей мере в одном из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно в BRCA1 и/или BRCA2), обнаруживают путем анализа раковых клеток (например, циркулирующих опухолевых клеток). В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР (например, по меньшей мере в одном из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно в BRCA1 и/или BRCA2), обнаруживают путем анализа нераковых клеток. В вариантах реализации клетки (например, раковые или нераковые клетки) получают из одной или более биологических жидкостей. В вариантах реализации клетки (например, раковые или нераковые клетки) получают из крови (например, цельной крови и/или плазмы). В вариантах реализации клетки (например, раковые или нераковые клетки) получают из слюны, мочи и/или спинномозговой жидкости. В вариантах реализации клетки (например, раковые или нераковые клетки) получают из одного или более образцов ткани. В вариантах реализации по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, представляет собой по меньшей мере один из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L и необязательно BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, представляет собой по меньшей мере один из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 и необязательно BRCA1 и/или BRCA2.

[00039] В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР (например, по меньшей мере в одном из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно в BRCA1 и/или BRCA2), обнаруживают путем анализа внеклеточной ДНК. В вариантах реализации по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, представляет собой по меньшей мере один из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и

RAD54L и необязательно BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, представляет собой по меньшей мере один из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 и необязательно BRCA1 и/или BRCA2.

[00040] В вариантах реализации недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР (например, по меньшей мере в одном из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно в BRCA1 и/или BRCA2), обнаруживают путем секвенирования (например, секвенирования нового поколения), ПЦР и/или иммуногистохимического анализа. В вариантах реализации по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, представляет собой по меньшей мере один из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L и необязательно BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, представляет собой по меньшей мере один из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 и необязательно BRCA1 и/или BRCA2.

[00041] В вариантах реализации ингибитор PARP вводят при отсутствии определения статуса BRCA пациента.

[00042] В вариантах реализации ингибитор PARP вводят до определения статуса BRCA пациента.

[00043] В вариантах реализации ингибитор PARP вводят независимо от статуса BRCA пациента.

[00044] В вариантах реализации статус BRCA1 и/или BRCA2 определяют путем включения BRCA1 и/или BRCA2 в заранее установленную панель генов РГР (например, панель, содержащую по меньшей мере один из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2).

[00045] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1 и/или BRCA2 и дополнительно содержит два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, или одиннадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей

из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1 и/или BRCA2 и дополнительно содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

[00046] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1 и/или BRCA2 и дополнительно содержит два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1 и/или BRCA2 и дополнительно содержит каждый из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

[00047] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1 и/или BRCA2 и дополнительно содержит два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, или четырнадцать или более, или пятнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1 и/или BRCA2 и дополнительно содержит каждый из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

[00048] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) отрицателен по генеративной мутации в BRCA (гBRCA), отрицателен по опухолевой мутации в BRCA (оBRCA) или отрицателен по спорадической мутации в BRCA (сBRCA).

[00049] В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) нет генеративной или спорадической мутации в BRCA1 и нет генеративной или спорадической мутации в BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) нет генеративной мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) нет спорадической мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) нет опухолевой мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

[00050] В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует по меньшей мере одна генеративная мутация в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует по меньшей мере одна спорадическая мутация в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует по меньшей мере одна генеративная или спорадическая мутация в BRCA1 и по меньшей мере одна генеративная или спорадическая мутация в BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует по меньшей мере одна опухолевая мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

[00051] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рака, который представляет собой: аденокарциному, аденокарциному легкого, острый миелоидный лейкоз («ОМЛ»), аденокортикальную карциному, рак анального канала, аппендикулярный рак, лейкоз В-клеточного происхождения, лимфому В-клеточного происхождения, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)), рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), рак яичек, церебральный рак, рак шейки матки, хориокарциному, хронический миелогенный лейкоз, аденокарциному толстого кишечника, рак толстого кишечника, колоректальный рак, диффузную крупно-В-клеточную лимфому («ДКВКЛ»), рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, фолликулярную лимфому («ФЛ»),

рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, глиому, рак головы и шеи, гематологический рак, печеночно-клеточный рак, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, рак почки, светлоклеточный рак почки, рак гортани, лейкоз, рак печени, рак легких, лимфому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, моноцитарный лейкоз, множественную миелому, миелому, опухоль ЦНС нейробластического происхождения, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), рак полости рта, рак яичников, карциному яичника, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина (кХЛ), почечно-клеточную карциному, ректальный рак, рак слюнных желез (например, опухоль слюнных желез), саркому, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, плоскоклеточную карциному пищевода, плоскоклеточную карциному головы и шеи (ПКГШ), плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, лейкоз Т-клеточного происхождения, лимфому Т-клеточного происхождения, рак тимуса, тимому, рак щитовидной железы, увеальную меланому, карциному из уротелиальных клеток, рак матки, рак эндометрия матки, саркому матки, рак влагалища или рак вульвы.

[00052] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рака, который представляет собой: рак эндометрия, саркому матки, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак фаллопиевых труб, первичный перитонеальный рак, рак толстого кишечника, рак желудочно-кишечного тракта, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, меланому, почечно-клеточную карциному, рак легких, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточную карциному легких, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнных желез, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, мезотелиому, саркому или гематологический рак.

[00053] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака фаллопиевых(-ой) труб(ы), холангиокарциномы, аденокарциномы толстого кишечника,

рака эндометрия, рака пищевода, саркомы Юинга, рака желудка, светлоклеточного рака почки, рака легких, мезотелиомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, перитонеального рака, рака предстательной железы, рака эндометрия матки или увеальной меланомы.

[00054] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рака молочной железы или трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ).

[00055] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рака легких или немелкоклеточного рака легких (НМРЛ).

[00056] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рака поджелудочной железы.

[00057] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от гинекологического рака (например, рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака).

[00058] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) имеет риск развития или страдает от рецидивирующего рака.

[00059] В вариантах реализации пациента (например, страдающего раком пациента) ранее лечили одним или более различными способами лечения рака. В вариантах реализации пациента (например, страдающего раком пациента) ранее лечили одним или более способами лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В вариантах реализации пациента (например, страдающего раком пациента) лечили одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью линиями предшествующей терапии. В вариантах реализации пациента (например, страдающего раком пациента) лечили одной или двумя линиями предшествующей терапии. В вариантах реализации пациента (например, страдающего раком пациента) лечили одной линией предшествующей терапии. В вариантах реализации пациента (например, страдающего раком пациента) лечили двумя линиями предшествующей терапии. В вариантах реализации предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию. В вариантах реализации предшествующая терапия представляет собой химиотерапию на основе платины.

[00060] В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации пациент (например, страдающий раком пациент) прошел по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации рак чувствителен к платине. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) наблюдают полный ответ или частичный ответ на самый последний курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) наблюдают полный ответ или частичный ответ на предпоследний курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации введение ингибитора PARP начинают в течение 8 недель с момента завершения последнего курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации рак представляет собой рецидивирующий рак легких (например, рецидивирующий немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)). В вариантах реализации страдающий раком пациент прошел по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации рак чувствителен к платине. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают полный ответ на химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают частичный ответ на химиотерапию на основе платины.

[00061] В вариантах реализации рак представляет собой рецидивирующий рак яичников, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак. В вариантах реализации страдающий раком пациент прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации страдающий раком пациент прошел по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации рак чувствителен к платине. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают полный ответ на химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают частичный ответ на химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) начинают в течение 8 недель с момента завершения последнего курса химиотерапии на основе платины.

[00062] В вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах реализации страдающий раком пациент прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации страдающий раком пациент прошел по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины. В

вариантах реализации рак чувствителен к платине. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают полный ответ на химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают частичный ответ на химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариб) начинают в течение 8 недель с момента завершения последнего курса химиотерапии на основе платины.

[00063] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно в течение по меньшей мере одного 28-дневного курса лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно в течение по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати или более 28-дневных курсов лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP вводят ежедневно в течение такого количества курсов лечения, которое определяет лечащий врач. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно в течение периода, достаточного для достижения: i) более длительной выживаемости без прогрессирования по сравнению с контролем, или ii) снижения отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем.

[00064] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно в течение по меньшей мере одного 21-дневного курса лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно в течение по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати или более 21-дневных курсов лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP вводят ежедневно в течение такого количества курсов лечения, которое определяет лечащий врач. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно в течение периода, достаточного для достижения: i) более длительной выживаемости без прогрессирования по сравнению с контролем, или ii) снижения отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем.

[00065] В вариантах реализации способы, описанные в данной заявке, дополнительно включают введение одного или более дополнительных терапевтических агентов в комбинации с введением ингибитора PARP (например, нирапариба).

[00066] В вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой химиотерапевтический агент. В вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, неаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин или тому подобные агенты).

[00067] В вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. В вариантах реализации вводят один, два или три ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

[00068] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой агент, который ингибирует передачу сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибирует белок 3, содержащий Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), или Т-клеточный иммунорецептор с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT). В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело.

[00069] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3). В вариантах реализации ингибитор TIM-3 вводят в комбинации с нирапарибом.

[00070] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4). В вариантах реализации ингибитор CTLA-4 вводят в комбинации с нирапарибом.

[00071] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). В вариантах реализации ингибитор LAG-3 вводят в комбинации с нирапарибом.

[00072] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор Т-клеточного иммунорецептора с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT). В вариантах реализации ингибитор TIGIT вводят в комбинации с нирапарибом.

[00073] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор передачи сигналов PD-1. В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в комбинации с нирапарибом. В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в комбинации с ингибитором TIM-3 и/или ингибитором LAG-3. В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в комбинации с нирапарибом и ингибитором TIM-3. В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в комбинации с нирапарибом и ингибитором LAG-3. В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в комбинации с нирапарибом, ингибитором LAG-3 и ингибитором TIM-3.

[00074] В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой антитело (например, BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаб, PDR001, пембролизумаб, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, милламолекулу (millamolecule) PD-L1 или их производные). В вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой агент против PD-L1/L2. В вариантах реализации агент против PD-L1/L2 представляет собой антитело (например, атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, милламолекулу PD-L1 или их производные).

[00075] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят внутривенно.

[00076] В вариантах реализации каждый из ингибитора контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитора передачи сигналов PD-1) и ингибитора PARP (например, нирапариба) вводят 21-дневными курсами лечения (например, каждый вводят в течение по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати или более 21-дневных

курсов лечения). В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) и ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в течение такого количества курсов лечения, которое определяет лечащий врач. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят однократно в течение каждого курса лечения. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят в первый день первого курса лечения. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят в первый день каждого нового курса лечения или в течение приблизительно трех дней с первого дня нового курса лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят один раз в день в течение курса лечения.

[00077] В вариантах реализации каждый из ингибитора контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитора передачи сигналов PD-1) и ингибитора PARP (например, нирапариба) вводят 28-дневными курсами лечения (например, каждый вводят в течение по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати или более 28-дневных курсов лечения). В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) и ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в течение такого количества курсов лечения, которое определяет лечащий врач. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят однократно в течение каждого курса лечения. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят в первый день первого курса лечения. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят в первый день каждого нового курса лечения или в течение приблизительно трех дней с первого дня нового курса лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят один раз в день в течение курса лечения.

[00078] В вариантах реализации страдающий раком пациент имеет риск развития или страдает от рака легких. В вариантах реализации рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) (например, НМРЛ, который характеризуется высокой экспрессией PD-L1 или который характеризуется низкой экспрессией PD-L1). В вариантах реализации рак легких представляет собой плоскоклеточный НМРЛ.

[00079] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно (например, в виде пероральной дозы). В вариантах реализации пероральную дозу вводят в одной или более лекарственных формах, содержащих одну дозу (например, капсулах и/или таблетках). В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно.

[00080] В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой агент, который ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах реализации ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (fluzoparib), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба, NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба, ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба, SBP 101, SC 101914, симмипариба (simmiparib), талазопариба, велипариба, WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных. В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб или велипариб.

[00081] В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой нирапариб (например, свободное основание нирапариба, тозилат нирапариба или моногидрат тозилата нирапариба, или любую комбинацию перечисленных соединений).

[00082] В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной по меньшей мере 100 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации исходная доза нирапариба,

введенная пациенту, эквивалентна приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба, при введении в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации способы, описанные в данной заявке, включают введение пациенту дозы нирапариба для перорального введения, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба, в течение некоторого периода времени; и введение нирапариба пациенту в сниженной пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации пероральную дозу вводят или предоставляют в одной или более лекарственных формах, содержащих одну дозу (например, капсулах и/или таблетках). В вариантах реализации одна или более лекарственных форм, содержащих одну дозу, представляют собой капсулы. В вариантах реализации одна или более лекарственных форм, содержащих одну дозу, представляют собой таблетки. В вариантах реализации одна или более лекарственных форм, содержащих одну дозу, содержат нирапариб в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба (например, в количестве моногидрата тозилата нирапариба, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В вариантах реализации введенная форма нирапариба содержит моногидрат тозилата нирапариба.

[00083] В одиннадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака. В вариантах реализации способ включает: идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному страдающему раком пациенту. В вариантах реализации способ включает идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT,

RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному страдающему раком пациенту. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00084] В двенадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В вариантах реализации способ включает идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2

(например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00085] В тринадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52,

RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00086] В четырнадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN,

XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00087] В пятнадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей

мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации способ включает: идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения

предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00088] В шестнадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, указанный способ включает введение ингибитора PARP (например, нирапариба) страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене. В вариантах реализации у страдающего раком пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L. В вариантах реализации у страдающего раком пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1,

MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00089] В семнадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене. В вариантах реализации у пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L. В вариантах реализации у пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L

или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00090] В восемнадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене. В вариантах реализации у указанного пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у указанного пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC,

OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L. В вариантах реализации у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00091] В девятнадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене. В вариантах реализации у указанного пациента установили недостаточность по меньшей

мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у указанного пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L. В вариантах реализации у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте

настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00092] В двадцатом аспекте настоящего изобретения предложен способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP (например, нирапариба) указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене. В вариантах реализации у указанного пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2. В вариантах реализации у указанного пациента установили недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L. В вариантах реализации у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1,

MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен ингибитор PARP (например, нирапариб) для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) при получении лекарственного средства для применения в указанном способе. В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение ингибитора PARP (например, нирапариба) в указанном способе.

[00093] В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и дополнительно присутствует недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует дополнительная недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или FANCE.

[00094] В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или

более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и дополнительно присутствует недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует дополнительная недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или FANCE.

[00095] В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и

XRCC2, и дополнительно присутствует недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) присутствует дополнительная недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или FANCE.

[00096] В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) нет недостаточности в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации у пациента (например, страдающего раком пациента) нет недостаточности в BRCA1 и нет недостаточности в BRCA2.

[00097] В вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рецидивирующего рака яичников, рака фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака, указанный способ включает идентификацию пациента (например, страдающего раком пациента), имеющего рецидивирующий рак яичников, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак и недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2); и введение нирапариба указанному пациенту. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном

гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В вариантах реализации пациент прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины или по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации у пациента наблюдают полный или частичный ответ на указанную химиотерапию на основе платины.

[00098] В вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), указанный способ включает идентификацию страдающего раком пациента с НМРЛ и с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2); и введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту. В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации у страдающего раком пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2 (например, по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2). В вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят в комбинации с нирапарибом. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1) вводят в комбинации с нирапарибом.

[00099] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно (например, в виде пероральной дозы). В вариантах реализации пероральную дозу вводят в одной или более лекарственных формах, содержащих одну дозу (например, капсулах и/или таблетках). В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно.

[000100] В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой агент, который ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах реализации ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба, IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба, NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба, ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба, SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба, велипариба, WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и солей или производных указанных соединений. В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб или велипариб.

[000101] В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой нирапариб (например, свободное основание нирапариба, тозилат нирапариба или моногидрат тозилата нирапариба, или любую их комбинацию).

[000102] В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной по меньшей мере 100 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации исходная доза нирапариба, введенная пациенту, эквивалентна приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба, при введении в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В вариантах реализации нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации

способы, описанные в данной заявке, включают введение пациенту дозы нирапариба для перорального введения, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба, в течение некоторого периода времени; и введение нирапариба пациенту в сниженной пероральной дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации пероральную дозу вводят или предоставляют в одной или более лекарственных формах, содержащих одну дозу (например, капсулах и/или таблетках). В вариантах реализации одна или более лекарственных форм, содержащих одну дозу, представляют собой капсулы. В вариантах реализации одна или более лекарственных форм, содержащих одну дозу, представляют собой таблетки. В вариантах реализации одна или более лекарственных форм, содержащих одну дозу, содержат нирапариб в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба (например, в количестве моногидрата тозилата нирапариба, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В вариантах реализации введенная форма нирапариба содержит моногидрат тозилата нирапариба.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[000103] **Фигуры 1А и 1В** относятся к поисковому анализу исследования NOVA поддерживающего лечения пациентов с раком яичников. На данных фигурах показано, что лечение нирапарибом сходным образом эффективно у пациентов с oBRCA дикого типа, содержащих по меньшей мере одну мутацию в панели из 31 гена ответа на повреждение ДНК (DDR) (**фиг. 1А**), по сравнению с пациентами oBRCA дикого типа, не содержащими мутаций в панели из 31 гена DDR (**фиг. 1В**).

[000104] **Фигуры 2А и 2В** относятся к поисковому анализу исследования NOVA поддерживающего лечения пациентов с раком яичников. На **фиг. 2А** показано, что лечение нирапарибом приносит терапевтический эффект пациентам, содержащими мутацию в oBRCA1/2, и на **фиг. 2В** показано, что аналогичный терапевтический эффект наблюдается у пациентов, содержащих мутацию по меньшей мере в одном гене РГР, отличном от BRCA1/2.

[000105] На **фиг. 3** показаны ответы на нирапариб, исходя из отношения ингибирования роста опухоли (опухоль/контроль, Т/С) (% ответа Т/С показан на оси X).

Чувствительность к нирапарибу наблюдали в моделях, полученных от пациентов ксенотрансплантатов (PDX), содержащих биаллельные мутации ATM, BAP и BRCA, причем ответы определяли по отношению T/C.

[000106] На **фигурах 4 и 5** представлено доказательство синтетической летальности нирапариба вследствие моноаллельных и биаллельных мутаций в отличных от BRCA генах РГР при множестве типов опухолей с применением общего ингибирования роста (TGI). На **фиг. 4** показан скрининг *in vivo* в исследовании РГРмут PDX (n = 87; 17 типов опухоли) ответа на монотерапию нирапарибом (TGI $\geq 100\%$). На **фиг. 5** показан скрининг *in vitro* нокаута 11 РГР с помощью CRISPR/Cas9 в изогенных линиях клеток для выявления ответа на монотерапию нирапарибом (TGI $\geq 50\%$). Результаты чувствительности к нирапарибу с применением изогенных линий клеток с нокаутом РГР были сопоставимы с результатами чувствительности к нирапарибу, наблюдаемыми при применении модели PDX с мутациями в РГР.

[000107] На **фиг. 6** показано, что для 43% моделей PDX с биаллельными мутациями BRCA1/2 продемонстрировали умеренную чувствительность к нирапарибу с $\geq 50\%$ TGI (для 80% моделей PDX OvCa продемонстрировали $>100\%$ TGI).

[000108] На **фиг. 7** показано, что для 33% моделей PDX HMPJ с биаллельными мутациями ATM выявили сильную чувствительность к нирапарибу с $>70\%$ TGI.

[000109] На **фиг. 8** показано, что биаллельные мутации BAP1 ассоциированы с умеренной чувствительностью к нирапарибу во множестве типов опухолей. 36% моделей (среди 5 типов опухоли) были чувствительны к нирапарибу с $\geq 50\%$ TGI.

[000110] На **фиг. 9** представлено подтверждение лечения нирапарибом пациентов с раком поджелудочной железы с мутациями в РГР.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[000111] В данной заявке, термин «введение» обычно относится к введению композиции субъекту или в систему. Средние специалисты в данной области техники осведомлены о различных путях, которые, в подходящих случаях, можно использовать для введения субъекту, например, субъекту-человеку. Например, в некоторых вариантах реализации введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, топическим

и т.д. В некоторых конкретных вариантах реализации введение может быть бронхиальным (например, путем бронхиальной инстилляции), буккальным, дермальным (данный путь может представлять собой или включать, например, один или более из топических на кожу, внутрикожных, интердермальных, трансдермальных путей и т.д.), энтеральным, интраартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, интраперитонеальным, интратекальным, внутривенным, интравентрикулярным, внутрь определенного органа (например, внутripеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, топическим, трахеальным (например, путем внутритрахеальной инстилляции), вагинальным, витреальным и т.д. В вариантах реализации введение осуществляют перорально. В некоторых вариантах реализации введение может включать введение дозы, которое представляет собой дробное (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое (например, отдельные дозы, разделенные одинаковым периодом времени) введение дозы. В некоторых вариантах реализации введение может включать непрерывное введение дозы (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

[000112] В данной заявке термин «комбинированная терапия» относится к клиническому вмешательству, при котором субъект одновременно проходит лечение согласно двум или более схемам (например, двумя или более терапевтическими агентами). В некоторых вариантах реализации введение по двум или более схемам лечения можно осуществлять одновременно. В некоторых вариантах реализации введение по двум или более схемам лечения можно осуществлять последовательно (например, введение по первой схеме осуществляют перед введением любой дозы по второй схеме). В некоторых вариантах реализации введение по двум или более схемам лечения осуществляют с перекрывающимися схемами введения доз. В некоторых вариантах реализации проведение комбинированной терапии может включать введение одного или более терапевтических агентов или осуществление терапевтических способов воздействия на субъекта, который получает другой(-ие) агент(ы) или способ воздействия. В некоторых вариантах реализации комбинированная терапия не обязательно требует, чтобы отдельные агенты вводили вместе в одной композиции (или даже не обязательно в одно и то же время). В некоторых вариантах реализации два или более терапевтических агентов или способов комбинированной терапии вводят

субъекту отдельно, например, в отдельных композициях, отдельными путями введения (например, один агент вводят перорально, а другой агент - внутривенно) и/или в различные моменты времени. В некоторых вариантах реализации два или более терапевтических агентов можно вводить вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, в составе одного химического комплекса или ковалентного соединения), одним путем введения и/или в одно и то же время.

[000113] В данной заявке термины «лекарственная форма» или «единичная лекарственная форма» относятся к физически отдельной единице активного агента (например, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Обычно, каждая такая единица содержит заранее определенное количество активного агента. В некоторых вариантах реализации такое количество представляет собой величину единичной дозы (или всю ее часть), подходящую для введения в соответствии со схемой, которая, как определили, коррелирует с желательным или полезным исходом при введении соответствующей популяции (т.е., со схемой лечения). Для средних специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что общее количество терапевтической композиции или агента, которое вводят конкретному субъекту, определяет один или более лечащих врачей, и оно может включать введение множества лекарственных форм.

[000114] В данной заявке термин «схема приема» относится к набору единичных доз (обычно более одной), которые вводят отдельно субъекту, обычно разделенными одним или несколькими периодами времени. В некоторых вариантах реализации данный терапевтический агент вводят согласно схеме приема, которая может включать одну или более доз. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество доз, каждая из которых разделена во времени с другими дозами. В некоторых вариантах реализации отдельные дозы разделены друг от друга периодом времени одинаковой длины; в некоторых вариантах реализации схема приема включает множество доз, причем дозы разделены периодами времени различной длины. В некоторых вариантах реализации схема приема включает дозы одинаковой величины. В некоторых вариантах реализации схема приема включает дозы различной величины. В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере одну дозу, причем доза содержит одну единичную дозу терапевтического агента. В некоторых

вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере одну дозу, причем доза содержит две или более единичных доз терапевтического агента. Например, дозу 250 мг можно вводить в виде разовой единичной дозы 250 мг или в виде двух единичных доз по 125 мг. Аналогично, дозу 200 мг можно вводить в виде разовой единичной дозы 200 мг или в виде двух единичных доз по 100 мг, и дозу 300 мг можно вводить в виде трех единичных доз по 100 мг. В некоторых вариантах реализации схема приема коррелирует или приводит к желательному или полезному результату при введении соответствующей популяции (т.е., представляет собой схему лечения). Например, схема приема может привести к: (i) более длительной выживаемости без прогрессирования по сравнению с контролем; (ii) меньшему отношению рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем; и/или (iii) более длительной общей выживаемости по сравнению с контролем, или iv) частоте общего ответа по меньшей мере 30%.

[000115] В данной заявке термины «пациент», «субъект» или «испытуемый субъект» используют взаимозаменяемо по всему тексту, и они относятся к любому организму, которому вводят предложенное соединение или соединения, описанные в данной заявке, в соответствии с настоящим изобретением, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, отличные от человека приматы и люди; насекомых; червей и т.д.) В вариантах реализации субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект может страдать и/или быть предрасположенным к заболеванию, расстройству и/или состоянию (например, любому из типов рака, описанных в данной заявке, включая такие типы рака как рак яичников, рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), перитонеальный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой пациента-человека, имеющего один или более женских половых органов. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой пациента-человека женского пола (т.е., женщину), у которого был диагностирован гинекологический рак (например, такой рак как рак яичников, рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), перитонеальный рак и рак молочной железы). В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой пациента-человека, у которого был

диагностирован рак легких (например, немелкоклеточный рак легких). В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека, у которого был диагностирован рак поджелудочной железы. В данной заявке «популяция пациентов» или «популяция субъектов» относится к множеству пациентов или субъектов.

[000116] В данной заявке «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтического агента, которое оказывает желательное действие, для которого его вводят. В некоторых вариантах реализации термин относится к количеству, которого достаточно, при введении популяции, страдающей или предрасположенной к заболеванию, расстройству и/или состоянию, в соответствии со схемой приема, для лечения заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество представляет собой такое количество, которое снижает частоту возникновения и/или тяжесть и/или отсрочивает возникновение одного или более симптомов заболевания, расстройства и/или состояния. Для средних специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что термин «терапевтически эффективное количество» фактически не требует достижения успешного лечения у конкретного индивида. Скорее, терапевтически эффективное количество может представлять собой такое количество, которое вызывает определенный желательный фармакологический ответ у значительного количества субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах реализации упоминание терапевтически эффективного количества может представлять собой упоминание количества, измеренного в одной или более определенных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, расстройством или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке, поте, слезах, моче и т.д.) Для средних специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что в некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество конкретного агента или терапевтического средства можно включить в состав и/или вводить в разовой дозе. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный агент можно включить в состав и/или вводить множеством доз, например, в рамках схемы приема.

[000117] В данной заявке «химиотерапевтический агент» относится к химическому агенту, который ингибирует пролиферацию, рост, продолжительность жизни и/или метастатическую активность раковых клеток. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент на основе платины. В некоторых

таких вариантах реализации агент на основе платины выбран из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

[000118] В данной заявке «СА-125» означает раковый антиген 125. Тест на СА-125 можно применять для измерения количества белка СА-125 в крови пациента. Тест на СА-125 можно применять для наблюдения за некоторыми типами рака во время и после лечения, включая применение для оценки продления выживаемости без прогрессирования. В некоторых случаях тест на СА-125 можно применять для поиска ранних признаков рака яичников у женщин с очень высоким риском заболевания.

[000119] В данной заявке «гомологичная рекомбинация» относится к процессу, в котором последовательности нуклеотидов обмениваются между различными цепями ДНК. Гомологичная рекомбинация участвует во множестве различных биологических процессов, например, гомологичная рекомбинация происходит в ходе процесса репарации ДНК (например, пути репарации двухцепочечных разрывов и пути синтез-зависимого отжига цепей) и в ходе процесса мейоза/гаметогенеза эукариотических организмов. В данной заявке «недостаточность гомологичной рекомбинации», «недостаточность репарации посредством гомологичной рекомбинации», «РГР», «недостаточность гомологичной репарации» или «НГР» относится к сокращению или нарушению процесса гомологичной рекомбинации. Без привязки к какой-либо теории полагают, что поскольку гомологичная рекомбинация участвует в репарации ДНК, образец с недостаточностью гомологичной рекомбинации будет неспособен или будет обладать пониженной способностью к репарации повреждения ДНК, такого как двухцепочечные разрывы. По этой причине, образец, который является НГР, будет накапливать геномные ошибки или хромосомные aberrации, и его можно использовать в качестве биомаркера для НГР. В данной заявке «хромосомная aberrация» или «ХА» относится к детектируемому изменению в хромосомной ДНК образца. В некоторых вариантах реализации ХА может относиться к по меньшей мере одной из трех перекрывающихся категорий: потеря гетерозиготности (ПГ, LOH), аллельный дисбаланс (например, теломерный аллельный дисбаланс (ТАД)) или крупномасштабное изменение (КМИ, LST). В некоторых вариантах реализации «статус НГР» определяют путем обнаружения ХА в образце (например, в образце опухоли), полученном из пациента. В некоторых вариантах реализации положительный статус НГР относится к

случаю, когда образец, полученный из пациента, удовлетворяет пороговому количеству или уровню ХА в определенном количестве хромосомных индикаторных областей. В некоторых вариантах реализации статус НГР определяют, применяя доступное для приобретения средство диагностики для обнаружения хромосомных aberrаций в образце (например, в образце опухоли) и/или для оценки того, является ли образец неспособным осуществлять репарацию двухцепочечных разрывов ДНК. Доступные для приобретения средства диагностики для оценки статуса НГР включают диагностический набор myChoice HRD™.

[000120] В данной заявке потеря гетерозиготности (ПГ) относится к изменению гетерозиготности на гомозиготность в интересующих полиморфных локусах. Полиморфные локусы в геноме человека (например, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП, SNP)) обычно гетерозиготны в зародышевой последовательности индивида, поскольку индивид обычно получает одну копию от биологического отца и одну копию от биологической матери. Соматически, тем не менее, данная гетерозиготность может изменяться (посредством мутации) на гомозиготность, что называют в данной заявке ПГ. ПГ может происходить в результате нескольких механизмов. Например, в некоторых случаях, locus одной хромосомы может быть удален в соматической клетке. Locus, который остается на другой хромосоме (другой неполовой хромосоме для особей мужского пола), является locusом с ПГ, так как только одна копия (вместо двух копий) данного locusа присутствует в геноме затронутых клеток. Данный тип явления ПГ приводит к уменьшению числа копий. В других случаях locus одной хромосомы (например, одной неполовой хромосомы для особей мужского пола) в соматической клетке может быть заменен на копию данного locusа из другой хромосомы, тем самым устраняя какую-либо гетерозиготность, которая могла присутствовать в замененном locusе. В таких случаях locus, который остается на каждой хромосоме, является locusом с ПГ, и его могут называть нейтральным в отношении числа копий locusом с ПГ. ПГ и ее применение для определения НГР подробно описано в международной заявке № PCT/US2011/040953 (опубликованной как WO/2011/160063), содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[000121] Более широким классом хромосомных aberrаций, в который входит ПГ, является аллельный дисбаланс. Аллельный дисбаланс наблюдается, когда относительное число копий (т.е., соотношение копий) в конкретном locusе в

соматических клетках отличается от такового в зародышевой линии. Например, если клетка зародышевой линии содержит одну копию аллеля А и одну копию аллеля В в конкретном локусе, а соматическая клетка содержит две копии А и одну копию В, то присутствует аллельный дисбаланс в данном локусе, поскольку соотношение копий в соматической клетке (2:1) отличается от такового в зародышевой (1:1). ПГ является примером аллельного дисбаланса, поскольку в соматической клетке соотношение копий (1:0 или 2:0) отличается от такового в зародышевой (1:1). В объем термина аллельный дисбаланс также входят дополнительные типы хромосомной аберрации, например, 2:1 в зародышевой переходит в 1:1 в соматической; 1:0 в зародышевой переходит в 1:1 в соматической; 1:1 в зародышевой переходит в 2:1 в соматической, и т.д. Анализ областей аллельного дисбаланса, включающих теломеры хромосом, в частности, пригоден в настоящем изобретении. Таким образом, «область теломерного аллельного дисбаланса» или «область ТАД» определяют как область с аллельным дисбалансом, которая (а) доходит до одной из субтеломер и (b) не пересекает центромеру. ТАД и его применение для определения НГР подробно описано в международной заявке № РСТ/US2011/048427 (опубликованной как WO/2012/027224), содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[000122] Еще более широкий класс хромосомных аберраций, который включает ПГ и ТАД, называют в данной заявке крупномасштабным изменением («КМИ»). КМИ относится к любому соматическому изменению числа копий (т.е., точке разрыва) по длине хромосомы, когда оно находится между двумя участками по меньшей мере некоторой минимальной длины (например, по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более мегабаз) после отсеивания участков короче некоторой максимальной длины (например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 или более мегабаз). Например, если после отсеивания участков короче 3 мегабаз в соматической клетке число копий будет составлять 1:1 на протяжении, например, по меньшей мере 10 мегабаз, с последующим переходом в точке разрыва к участку длиной, например, по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 2:2, то это является КМИ. Альтернативным способом определения того же феномена является «область КМИ», которая представляет собой геномный участок со стабильным числом копий на протяжении по меньшей мере некоторой минимальной длины (например, по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мегабаз),

ограниченный точками разрыва (т.е., переходами), где число копий изменяется на протяжении другого участка также по меньшей мере данной минимальной длины. Например, если после отсеивания участков короче 3 мегабаз соматическая клетка содержит участок длиной по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 1:1, ограниченный с одной стороны переходом в точке разрыва к участку длиной, например, по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 2:2, и ограниченный с другой стороны переходом в точке разрыва к участку длиной, например, по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 1:2, то это два КМИ. Следует отметить, что данный термин шире, чем аллельный дисбаланс, так как такое изменение числа копий не будет считаться аллельным дисбалансом (так как соотношения копий 1:1 и 2:2 одинаковы, т.е., не было изменено соотношение копий). КМИ и его применение в определении НГР подробно описано в Popova и др., «Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation», *Cancer Res.* (2012) 72:5454–62.

[000123] В данной заявке «BRCA-мутация» или «мутация в BRCA» относится к изменению или различию в последовательности по меньшей мере одной копии любого или обоих генов BRCA1 или BRCA2 относительно соответствующей эталонной последовательности (например, эталона дикого типа и/или последовательности, которая присутствует в нераковых клетках у субъекта). Мутация в гене BRCA1/2 может приводить к недостаточности BRCA1/2, которая может включать, например, утрату или снижение экспрессии или функции гена BRCA и/или кодируемого белка. Такие мутации также могут называть «вредными мутациями» или могут подозревать, что они являются вредными мутациями. Мутация в BRCA может представлять собой «генеративную мутацию в BRCA», что указывает на ее наследование от одного или обоих родителей. Генеративные мутации влияют на каждую клетку в организме и передаются потомству. Мутацию в BRCA также можно приобрести в течение жизни, т.е., она спонтанно возникает в любой клетке организма («соме») в любой момент в течение жизни пациента (т.е., ненаследственная), которую взаимозаменяемо называют в данной заявке «спорадической мутацией BRCA» или «соматической мутацией BRCA». Генетические тесты доступны и известны специалистам в данной области техники. Например, набор BRACAnalysis CDx® представляет собой средство диагностики *in vitro* для детектирования и классификации вариантов BRCA1/2. Используя выделенную геномную ДНК, в BRACAnalysis CDx определяют мутации в кодирующих белок

областях и на границах интрон/экзон генов BRCA1 и BRCA2. Однонуклеотидные варианты и небольшие вставки и делеции (индел, indel) можно обнаружить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования нуклеиновых кислот. Большие делеции и дупликации в BRCA1 и BRCA2 можно обнаружить, применяя мультиплексную ПЦР. Указание «BRCA-статуса» относится, по меньшей мере в некоторых случаях, к тому, присутствует ли мутация по меньшей мере в одной копии либо BRCA1, либо BRCA2. В некоторых вариантах реализации указание BRCA-статуса может относиться к уровню экспрессии мРНК, уровню метилирования или другой эпигенетической модификации любого или обоих BRCA1 и BRCA2. В некоторых вариантах реализации пациент с «положительным BRCA-статусом» относится к пациенту, в образце из которого определили наличие мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах реализации положительный BRCA-статус относится к присутствию либо генеративной мутации BRCA (гBRCA^{мут}), либо соматической мутации BRCA (сBRCA^{мут}). В некоторых вариантах реализации пациент с «положительным BRCA-статусом» относится к пациенту, в образце из которого определили сниженную экспрессию BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах реализации BRCA-статус определяют для генеративных мутаций BRCA (например, гBRCA^{мут}), и данный анализ проводят на образце крови субъекта. В некоторых вариантах реализации BRCA-статус определяют для соматических мутаций BRCA (сBRCA^{мут}) или общих мутаций BRCA (оBRCA^{мут}, которые включают как соматические, так и генеративные мутации BRCA).

[000124] В данной заявке термин «гены, участвующие в репарации ДНК» означает любой ген, участвующий в репарации ДНК в клетке. В каждой из **таблицы 1** и **таблицы 2** приведен типичный набор генов, участвующих в репарации ДНК. Они содержат гены, участвующие в гомологичной рекомбинации («ГР»), которая представляет собой генетическую рекомбинацию, при которой последовательности нуклеотидов обмениваются между двумя сходными или идентичными молекулами ДНК. ГР наиболее широко используется клетками для точной репарации опасных разрывов, которые происходят на обеих цепочках ДНК (РГР-путь репарации ДНК), известных как двухцепочечные разрывы. Гены, участвующие в пути РГР, включают ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, а также BRCA1 и BRCA2. Специалист в данной области

техники сможет определить, участвует ли ген в репарации ДНК и в определенных путях репарации ДНК (например, в пути РГР). Статус репарации ДНК относится к наличию или отсутствию мутаций в одном или более генах, участвующих в репарации ДНК. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение ингибитора PARP для лечения страдающего раком пациента независимо от статуса репарации ДНК.

[000125] В данной заявке «мутация гена РГР» или «мутация в гене РГР» относится к изменению или различию в последовательности по меньшей мере одной копии гена, который участвует в пути РГР репарации ДНК (например, любого из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2), относительно соответствующей эталонной последовательности (например, эталона дикого типа и/или последовательности, которая присутствует в нераковых клетках у субъекта. Мутация гена РГР может привести к недостаточности гена РГР, которая может включать, например, утрату или снижение экспрессии или функции мутированного гена и/или кодируемого белка. Такие мутации также могут называть «вредными мутациями» или могут подозревать, что они являются вредными мутациями. Мутация гена РГР может представлять собой «генеративную мутацию гена РГР», что указывает на ее наследование от одного или обоих родителей. Генеративные мутации генов влияют на каждую клетку в организме и передаются потомству. Мутацию гена РГР также можно приобрести в течение жизни, т.е., она спонтанно возникает в любой клетке организма («соме») в любой момент в течение жизни пациента (т.е., не является наследственной), такую мутацию взаимозаменяемо называют в данной заявке «спорадической мутацией гена РГР» или «соматической мутацией гена РГР». Мутации гена РГР можно обнаружить, применяя способы, известные в данной области техники (например, способы, описанные в данной заявке). Например, выделенную геномную ДНК можно использовать для определения мутаций в кодирующих белок областях и на границах интрон/экзон гена РГР. Однонуклеотидные варианты и небольшие вставки и делеции (индел) можно обнаружить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования нуклеиновых кислот. Большие делеции и дупликации в гене РГР можно обнаружить, применяя мультиплексную ПЦР. Мутация гена РГР может представлять собой биаллельную (гомозиготную) мутацию,

при которой мутация находится в обоих аллелях гена. Моноаллельная (гетерозиготная) мутация гена РГР находится в одном аллеле гена.

[000126] В данной заявке термин «ингибитор PARP» означает агент, который ингибирует активность или снижает функцию любого из белков семейства поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Он может включать ингибиторы любого одного или более из более 15 различных ферментов семейства PARP, которые участвуют в различных клеточных функциях, включая регуляцию клеточного цикла, транскрипцию и репарацию повреждения ДНК. В вариантах реализации ингибитор PARP ингибирует PARP-1 и/или PARP-2.

[000127] В данной заявке термин «выживаемость без прогрессирования» означает период времени, в течение которого субъект, имеющий заболевание (например, рак), выживает без значительного ухудшения болезненного состояния. Выживаемость без прогрессирования можно оценить как период времени, в течение которого не происходит прогрессирования роста опухоли и/или в течение которого статус заболевания пациента не определен как прогрессирующее заболевание. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования для субъекта, имеющего рак, оценивают путем оценки размера опухоли (очага), количества опухолей (очагов), клинических признаков прогрессирования и/или метастазирования.

[000128] В данной заявке «выживаемость без прогрессирования 2» (ВБП2) определяют как период времени от рандомизирования лечения до первой даты оценки прогрессирования на следующей линии противораковой терапии после исследуемого лечения или смерти от любой причины. В некоторых вариантах реализации прогрессирование можно определить с помощью клинической и/или рентгенографической оценки.

[000129] Термин «прогрессирование» роста опухоли или «прогрессирующее заболевание» (ПЗ), используемый в данной заявке по отношению к статусу рака, указывает на увеличение суммы диаметров целевых очагов (опухолей). В некоторых вариантах реализации прогрессирование роста опухоли относится по меньшей мере к 20% увеличению суммы диаметров целевых очагов, причем в качестве эталона берут наименьшую сумму в исследовании (что включает исходную сумму, если она наименьшая в исследовании). В некоторых вариантах реализации дополнительно к

относительному увеличению на 20%, сумма диаметров целевых очагов также должна продемонстрировать абсолютное увеличение по меньшей мере на 5 мм. Появление одного или более новых очагов также может учитываться при определении прогрессирования роста опухоли. Прогрессирование с целью определения выживаемости без прогрессирования также можно установить, если удовлетворен по меньшей мере один из следующих критериев: 1) оценка опухоли с помощью КТ/МРТ явно указывает на прогрессирующее заболевание согласно критериям RECIST 1.1; или 2) с помощью дополнительных диагностических тестов (например, гистологии/цитологии, ультразвуковых методик, эндоскопии, позитронно-эмиссионной томографии) выявили новые очаги или определили, что существующие очаги соответствуют критериям явно прогрессирующего заболевания, И выявили свидетельствующий о прогрессировании СА-125 согласно критериям Гинекологической онкологической международной группы (Gynecologic Cancer Intergroup, GCIG) (см. Rustin и др., «Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)», *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 419–23, который полностью включен в данную заявку); 3) однозначные клинические признаки и симптомы ПЗ, не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] некупируемая боль, связанная с раковым заболеванием; [ii] злокачественная кишечная непроходимость/ухудшение дисфункции; или [iii] явное симптоматическое ухудшение асцита или плеврального выпота) и свидетельствующий о прогрессировании СА-125 согласно критериям GCIG.

[000130] В данной заявке термин «частичный ответ» или «ЧО» относится к снижению прогрессирования опухоли у субъекта, о чем свидетельствует уменьшение суммы диаметров целевых очагов, где в качестве эталона берут исходную сумму диаметров. В некоторых вариантах реализации ЧО относится по меньшей мере к 30% уменьшению суммы диаметров целевых очагов, где в качестве эталона берут исходную сумму диаметров. Примеры способов оценки частичного ответа описаны в руководстве RECIST. См. E.A. Eisenhauer и др. «New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)», *Eur. J. of Cancer*, 45: 228–47 (2009).

[000131] В данной заявке «стабилизация» роста опухоли или «стабильное заболевание» (СЗ) относится к недостаточному уменьшению размеров, чтобы соответствовать критериям ЧО, и недостаточному увеличению, чтобы соответствовать

критериям ПЗ. В некоторых вариантах реализации стабилизация относится к изменению (увеличению или уменьшению) менее чем на 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% суммы диаметров целевых очагов, где в качестве эталона берут исходную сумму диаметров. Примеры способов оценки стабилизации роста опухоли или стабильного заболевания описаны в руководстве RECIST. См. E.A. Eisenhauer и др. «New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)», *Eur. J. of Cancer*, 45: 228–47 (2009).

[000132] В данной заявке термин «полный ответ» или «ПО» используют для обозначения исчезновения всех или по существу всех целевых очагов. В некоторых вариантах реализации ПО относится к уменьшению на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% суммы диаметров целевых очагов (т.е. к утрате очагов), где в качестве эталона берут исходную сумму диаметров. В некоторых вариантах реализации ПО указывает на то, что после лечения остается менее 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее общего диаметра повреждения. Примеры способов оценки полного ответа описаны в руководстве RECIST. См. E.A. Eisenhauer, и др. «New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)» *Eur. J. of Cancer*, 45: 228–47 (2009).

[000133] В данной заявке «отношение рисков» (или «ОР» при использовании в контексте расчетов эффекта лечения нирапарибом, например, ОР 0,38) представляет собой выражение риска или вероятности явлений, происходящих в группе лечения, по отношению к явлениям, происходящим в контрольной группе. Отношения рисков можно определить с помощью модели Кокса - регрессионного метода оценки данных выживаемости, который позволяет оценить отношение рисков и его доверительный интервал. Отношение рисков представляет собой оценку отношения уровня риска в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Уровень риска представляет собой вероятность того, что если явление, о котором идет речь, еще не произошло, оно произойдет в следующий промежуток времени, деленную на длину данного промежутка времени. Предположение о пропорциональности регрессии рисков состоит в том, что отношение рисков постоянно во времени.

[000134] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено сравнение результатов, достигнутых с двумя или более агентами, объектами, ситуациями, совокупностями условий, популяциями и т.д. Специалисты в данной

области техники поймут, что такие агенты, объекты, ситуации, совокупности условий, популяции и т.д. можно считать «сопоставимыми» друг с другом, когда они не идентичны, но достаточно сходны, чтобы позволить сравнение между ними, так что можно сделать обоснованные выводы на основании наблюдаемых различий или сходств. В некоторых вариантах реализации сопоставимые совокупности условий, обстоятельства, индивиды или популяции характеризуются множеством по существу идентичных свойств и одним или малым количеством различных свойств. Средние специалисты в данной области техники поймут, с учетом контекста, какая степень идентичности необходима при любом данном обстоятельстве для двух или более таких агентов, объектов, ситуаций, совокупностей условий, чтобы они считались сопоставимыми. Например, для средних специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что совокупности обстоятельств, индивидов или популяций сопоставимы друг с другом, когда они характеризуются достаточным количеством и типом по существу идентичных свойств, чтобы гарантировать обоснованный вывод, что различия в полученных результатах или наблюдаемых феноменах при или с различными совокупностями обстоятельств, индивидов или популяций вызваны или свидетельствуют об изменении тех свойств, которые изменились.

[000135] Описанные в данной заявке сравнения часто делают с подходящим «эталонном». В данной заявке термин «эталон» относится к стандарту или контролю, с которым проводят сравнение. Например, в некоторых вариантах реализации интересующие агент, животное, индивид, популяция, образец, последовательность или значение сравнивают с эталонным или контрольным агентом, животным, индивидом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах реализации эталон или контроль тестируют и/или определяют по существу одновременно с интересующим тестированием или определением. В некоторых вариантах реализации эталон или контроль представляет собой исторический эталон или контроль, необязательно заключенный в материальные носители. Как правило, специалисты в данной области техники поймут, что эталон или контроль определяют или оценивают при условиях или обстоятельствах, сопоставимых с таковыми при искомой оценке. Специалисты в данной области техники поймут, когда сходство будет достаточным для подтверждения возможности полагаться и/или сравнивать с конкретным возможным эталоном или контролем.

[000136] В данной заявке термин «лечение» (также «лечить» или «проведение лечения») относится к любому проведению терапии, которая частично или полностью облегчает, снижает выраженность, ослабляет, ингибирует, отсрочивает начало, уменьшает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов, особенностей и/или причин конкретного заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации можно проводить такое лечение субъекта, который не проявляет признаков соответствующего заболевания, расстройства и/или состояния, и/или субъекта, который проявляет только ранние признаки заболевания, расстройства и/или состояния. В качестве альтернативы или дополнения, можно проводить такое лечение субъекта, который проявляет один или более установленных признаков соответствующего заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации можно проводить лечение субъекта, у которого было диагностировано соответствующее заболевание, расстройство и/или состояние. В некоторых вариантах реализации можно проводить лечение субъекта, у которого, как известно, присутствует один или более факторов предрасположенности, которые статистически коррелируют с повышенным риском развития соответствующего заболевания, расстройства и/или состояния.

[000137] В данной заявке термин «состояние натошак» относится к состоянию субъекта, в котором пища не потреблялась субъектом в течение некоторого периода времени. В некоторых вариантах реализации состояние натошак означает, что в желудке субъекта по существу отсутствуют остатки пищи. В некоторых вариантах реализации состояние натошак относится к состоянию субъекта в течение периода времени от приблизительно 2 или более часов после приема пищи вплоть до приблизительно 30 минут перед следующим приемом пищи. В некоторых вариантах реализации состояние натошак у субъекта включает время от приблизительно 2 часов после приема пищи, 3 часов после приема пищи, 3,5 часов после приема пищи, 4 часов после приема пищи, 6 часов после приема пищи, 8 часов после приема пищи или 12 часов после приема пищи вплоть до приблизительно 30 минут перед следующим приемом пищи, или любые моменты времени между указанными, включая конечные точки.

[000138] В данной заявке термин «состояние после еды» относится к состоянию субъекта, в котором в желудке субъекта находится пища на момент введения терапевтического агента (например, нирапариба). В некоторых вариантах реализации

состояние после еды относится к состоянию субъекта в течение времени от начала приема пищи до приблизительно 2 часов после приема пищи, такому как во время приема пищи, незамедлительно после приема пищи, приблизительно через 30 минут после приема пищи, приблизительно через 1 час после приема пищи, приблизительно через 1,5 часа после приема пищи, приблизительно через 2 часа после приема пищи, или любые моменты времени между любыми из двух чисел, включая конечные точки. В данной заявке прием пищи относится к потреблению значительного количества пищи, такого как по меньшей мере одна треть обычного разового приема пищи субъекта, либо по объему, либо по общему количеству потребленных калорий.

[000139] В данной заявке термин «полиморф» относится к кристаллической структуре соединения. В данной заявке термин «сольват» относится к кристаллической форме либо со стехиометрическим, либо с нестехиометрическим количеством растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Аналогично, термин «гидрат» относится к кристаллической форме либо со стехиометрическим, либо с нестехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру.

[000140] В данной заявке термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые, в рамках тщательной медицинской оценки, подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без неспецифической токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного, и соответствуют приемлемому отношению «польза/риск». Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, у S. M. Berge и др. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* 66: 1–19 (1977), который включен в данную заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли

включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогоптонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, йодистоводородные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные и тому подобные соли.

[000141] Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные соли. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арилсульфонат.

[000142] В данной заявке термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, в которой активный агент находится в составе вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах реализации активный агент присутствует в количестве разовой дозы, подходящей для введения в схеме лечения, которая показала статистически значимую вероятность достижения заранее определенного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию можно специально составить для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, пригодные для перорального введения, например, жидкие лекарственные формы для перорального введения (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккального, сублингвального и системного

всасывания, пилюли, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык. Фармацевтическая композиция также может относиться к лекарственному средству.

[000143] В данной заявке термин «нирапариб» означает любое из: соединения в форме свободного основания ((3*S*)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2*H*-индазол-2-ил}фенил]пиперидина), форме соли, включая фармацевтически приемлемые соли, (3*S*)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2*H*-индазол-2-ил}фенил]пиперидина (например, (3*S*)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2*H*-индазол-2-ил}фенил]пиперидина тозилат), или его сольватированной или гидратированной форме (например, (3*S*)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2*H*-индазол-2-ил}фенил]пиперидина тозилат моногидрат). В некоторых вариантах реализации такие формы могут отдельно называть «свободным основанием нирапариба», «тозилатом нирапариба» и «моногидратом тозилата нирапариба», соответственно. Если не указано иное, термин «нирапариб» включает все формы соединения (3*S*)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2*H*-индазол-2-ил}фенил]пиперидина.

[000144] В данной заявке термин «поддерживающая терапия» или «поддерживающее лечение» представляет собой лечение, которое дают для предотвращения рецидива заболевания. Например, поддерживающая терапия может предотвращать или минимизировать рост рака после того, как его по существу уменьшили или устранили после первоначальной терапии (лечения рака). Поддерживающая терапия может представлять собой длительное лечение, когда множество доз вводят через интервалы времени, например, каждый день, через день, раз в неделю, раз в 2 недели, раз в 3 недели, раз в 4 недели или раз в 6 недель. В некоторых вариантах реализации поддерживающая терапия может продолжаться в течение заранее определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации поддерживающая терапия может продолжаться, пока не возникнет неприемлемая токсичность и/или не произойдет прогрессирование заболевания. В курсе поддерживающего лечения, лечение можно прервать при возникновении токсичности, о чем свидетельствует нежелательное явление. Если токсичность надлежащим образом разрешается до исходного уровня или до степени 1 или менее в течение 28 дней, то пациент может вновь начать лечение, которое может включать снижение уровня дозы, если профилактику не считают возможной.

[000145] В данной заявке общая выживаемость («ОВ») означает время от начала лечения до смерти от любой причины. В отношении использования в качестве конечной

точки клинического испытания, она представляет собой время от рандомизирования до смерти от любой причины, и ее измеряют с целью лечения популяции.

[000146] В данной заявке «частота объективных ответов («ЧОО»)» означает долю пациентов с уменьшением размера опухоли заранее определенной величины и в течение минимального периода времени. Продолжительность ответа обычно измеряют с момента исходного ответа до документально подтвержденного прогрессирования опухоли. Как правило, ЧОО можно определить, как сумму частичных ответов и полных ответов.

[000147] В данной заявке «время до первой последующей терапии» (ВППТ) определяют, как время от даты рандомизирования в текущем исследовании до даты начала первой последующей схемы лечения (например, противораковой терапии).

[000148] В данной заявке «время до второй последующей терапии» (ВВПТ) определяют, как время от даты рандомизирования в текущем исследовании до даты начала второй последующей схемы лечения (например, противораковой терапии).

[000149] В данной заявке «интервал без химиотерапии» (ИБХ) означает время, прошедшее от последней дозы последней противораковой терапии (например, химиотерапии на основе платины) до начала введения следующей дозы.

Пути репарации ДНК

[000150] Существуют различные пути репарации ДНК, включая эксцизионную репарацию оснований ДНК (ЭРО, BER), прямую репарацию (ПР, DR), репарацию двухцепочечных разрывов (ДЦР, DSB), репарацию посредством гомологичной рекомбинации (РГР), репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (РОСН, MMR), эксцизионную репарацию нуклеотидов (ЭРН, NER) и репарацию негомологичного соединения концов (НГСК, NHEJ); нарушения в данных путях могут приводить к развитию и/или росту рака. См., например, Kelley и др. «Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: what's new?», *Future Oncol.*, 10(7):1215–37 (2014).

[000151] Примеры генов, участвующих в путях репарации ДНК, описаны в **таблице 1.**

Таблица 1. Гены репарации ДНК

Название гена	Обозначение гена
Фактор репликации С (активатор 1) 2, 40 кДа	RFC2
Ген 6 репарации после рентгеновского облучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка (аутоантиген Кц, 70 кДа)	XRCC6
Полимераза (ДНК-направленная), дельта 2, регуляторная субъединица 50 кДа	POLD2
Ядерный антиген пролиферирующих клеток	PCNA
Белок репликации А1, 70 кДа	RPA1
Белок репликации А2, 32 кДа	RPA2
Ген эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации 3 (пигментная ксеродерма, группа комплементации В)	ERCC3
Урацил-ДНК-гликозилаза	UNG
Ген эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации 5 (пигментная ксеродерма, группа комплементации G (синдром Коккейна))	ERCC5
Гомолог 1 mutL, рак толстого кишечника, неполипозного типа 2 (<i>E. coli</i>)	MLH1
Лигаза I, ДНК, АТФ-зависимая	LIG1
Гомолог 6 mutS (<i>E. coli</i>)	MSH6
Полимераза (ДНК-направленная), дельта 4	POLD4

Название гена	Обозначение гена
Фактор репликации С (активатор 1), субъединица 5, 36,5 кДа	RFC5
Специфичный к повреждениям ДНК-связывающий белок 2, 48 кДа /// LIM гомеобокс 3	DDB2 /// LHX3
Полимераза (ДНК-направленная), дельта 1, каталитическая субъединица 125 кДа	POLD1
Анемия Фанкони, группа комплементации G	FANCG
Полимераза (ДНК-направленная), бета	POLB
Ген 1 репарации после рентгеновского облучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC1
N-метилпурин-ДНК-гликозилаза	MPG
Ген эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации 1 (включает перекрывающуюся антисмысловую последовательность)	ERCC1
Тимин-ДНК-гликозилаза	TDG
Анемия Фанкони, группа комплементации A /// анемия Фанкони, группа комплементации A	FANCA
Фактор репликации С (активатор 1) 4, 37 кДа	RFC4
Фактор репликации С (активатор 1) 3, 38 кДа	RFC3
Нуклеаза APEX (апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза) 2	APEX2
Гомолог RAD1 (S. pombe)	RAD1
Рак молочной железы 1, раннее начало	BRCA1
Экзонуклеаза 1	EXO1

Название гена	Обозначение гена
Специфичная к флэп-структуре эндонуклеаза 1	FEN1
Гомолог 3 mutL (<i>E. coli</i>)	MLH3
О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза	MGMT
Гомолог RAD51 (гомолог RecA, <i>E. coli</i>) (<i>S. cerevisiae</i>)	RAD51
Ген 4 репарации после рентгеновского облучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC4
Подобный белку RecQ (ДНК геликаза, Q1-подобная)	RECQL
Ген эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации 8	ERCC8
Анемия Фанкони, группа комплементации C	FANCC
8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза	OGG1
Гомолог А гена мейотической рекомбинации 11 MRE11 (<i>S. cerevisiae</i>)	MRE11A
Гомолог RAD52 (<i>S. cerevisiae</i>)	RAD52
Синдром Вернера	WRN
Пигментная ксеродерма, группа комплементации А	XPA
Синдром Блума	BLM
Гомолог 3 mutS (<i>E. coli</i>)	MSH3
Полимераза (ДНК-направленная), эpsilon 2 (субъединица p59)	POLE2
Гомолог С RAD51 (<i>S. cerevisiae</i>)	RAD51C
Лигаза IV, ДНК, АТФ-зависимая	LIG4

Название гена	Обозначение гена
Ген 6 эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации	ERCC6
Лигаза III, ДНК, АТФ-зависимая	LIG3
Гомолог RAD17 (<i>S. pombe</i>)	RAD17
Ген 2 репарации после рентгеновского облучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC2
Гомолог mutY (<i>E. coli</i>)	MUTYH
Фактор репликации C (активатор 1) 1, 145 кДа /// фактор репликации C (активатор 1) 1, 145 кДа	RFC1
Рак молочной железы 2, раннее начало	BRCA2
Гомолог RAD50 (<i>S. cerevisiae</i>)	RAD50
Специфичный к повреждениям ДНК-связывающий белок 1, 127 кДа	DDB1
Ген 5 репарации после рентгеновского облучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка (воссоединение двухцепочечных разрывов; аутоантиген Ku, 80 кДа)	XRCC5
Семейство поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, представитель 1	PARP1
Полимераза (ДНК-направленная), эpsilon 3 (субъединица p17)	POLE3
Пигментная ксеродерма, группа комплементации C	XPC
Гомолог 2 mutS, рак толстого кишечника, неполипозного типа 1 (<i>E. coli</i>)	MSH2

Название гена	Обозначение гена
Белок репликации A3, 14 кДа	RPA3
Белок 4 с метил-СрG-связывающим доменом	MBD4
Подобный nth эндонуклеазе III 1 (<i>E. coli</i>)	NTHL1
Белок 2, повышенный при постмейотической сегрегации PMS2 (<i>S. cerevisiae</i>) /// подобный С-концу PMS2	PMS2 /// PMS2CL
Урацил-ДНК-гликозилаза 2	UNG2
Нуклеаза APEX (многофункциональный фермент репарации ДНК) 1	APEX1
Ген эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации 4	ERCC4
Подобный белку RecQ 5	RECQL5
Гомолог 5 mutS (<i>E. coli</i>)	MSH5
Полимераза (ДНК-направленная), дельта 3, вспомогательная субъединица	POLD3
Ген эксцизионной репарации, перекрестно-комплементирующий дефектную репарацию у грызунов, группа комплементации 2 (пигментная ксеродерма D)	ERCC2
Подобный белку RecQ 4	RECQL4
Белок 1, повышенный при постмейотической сегрегации PMS1 (<i>S. cerevisiae</i>)	PMS1
Белок с цинковыми пальцами, гомолог 276 (мышь)	ZFP276
Полимераза (ДНК-направленная), эпсилон	POLE

Название гена	Обозначение гена
Ген 3 репарации после рентгеновского облучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC3
Нибрин	NBN
Селективная к одноцепочечной ДНК монофункциональная урацил-ДНК-гликозилаза	SMUG1
Анемия Фанкони, группа комплементации F	FANCF
Подобный эндонуклеазе nei VIII 1 (<i>E. coli</i>)	NEIL1
Анемия Фанкони, группа комплементации E	FANCE
Мутированный при атаксии-телеангиэктазии	ATM
ATM и RAD3-родственный	ATR
Ген BRCA1-ассоциированного белка 1 (убиквитин карбокси-концевая гидролаза)	BAP1
Ген BRCA1-ассоциированного содержащего домен RING белка 1 (E3-убиквитин-трансфераза RING-типа)	BARD1
Ген взаимодействующего с BRCA1 белка - С-концевой геликазы 1	BRIP1
Ген партнера и локализатора BRCA2	PALB2
Паралог В RAD51	RAD51B
Паралог D RAD51	RAD51D
RAD54-подобный	RAD54L
Ген p53 человека	TP53
Ген ретинобластомы	RB1

[000152] В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, включающий: идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, перечисленном в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L или их комбинации); и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) страдающему раком пациенту. В вариантах реализации недостаточность наблюдается в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, двадцати или более, двадцати одном или более, двадцати двух или более, двадцати трех или более, двадцати четырех или более, двадцати пяти или более, двадцати шести или более, двадцати семи или более, двадцати восьми или более, двадцати девяти или более, или тридцати или более генах, перечисленных в **таблице 1**.

[000153] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, включающий: введение ингибитора PARP (например, нирапариба) страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, перечисленном в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5,

POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L, или их комбинации). В вариантах реализации недостаточность наблюдается в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, двадцати или более, двадцати одном или более, двадцати двух или более, двадцати трех или более, двадцати четырех или более, двадцати пяти или более, двадцати шести или более, двадцати семи или более, двадцати восьми или более, двадцати девяти или более, или тридцати или более генах, перечисленных в **таблице 1**.

Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP).

[000154] Например, семейство белков поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) состоит из более 15 различных ферментов, которые участвуют в различных функциях клетки, включая регуляцию клеточного цикла, транскрипцию и репарацию повреждений ДНК. Ферменты PARP могут расщеплять NAD⁺, высвобождая никотинамид, и последовательно добавляют звенья АДФ-рибозы с образованием полимеров АДФ-рибозы. Соответственно, активация ферментов PARP может приводить к обеднению уровней клеточного NAD⁺ (например, PARP как потребители NAD⁺) и опосредует передачу сигналов в клетке посредством АДФ-рибозилирования последующих мишеней. Роль ферментов PARP в ответе на повреждение ДНК (например, репарация ДНК в ответ на генотоксический стресс) привела к очевидному предположению, что ингибиторы PARP могут быть пригодны в качестве противораковых агентов.

[000155] PARP-1 представляет собой ДНК-связывающий фермент с цинковыми пальцами, который активируется при связывании с двухцепочечными или одноцепочечными разрывами ДНК и играет решающую роль в репарации одноцепочечных разрывов ДНК посредством пути эксцизионной репарации оснований ДНК (ЭРО). Если такие разрывы сохраняются нерепарированными до момента репликации ДНК (что должно предшествовать делению клетки), то сама репликация может вызывать образование двухцепочечных разрывов ДНК. Эффективное ингибирование PARP-1 приводит к накоплению одноцепочечных разрывов, которое, в конечном счете, приводит к двухцепочечным разрывам. Обычно такие двухцепочечные

разрывы репарируются путем гомологичной рекомбинации (ГР), но в клетках с дефектной ГР ингибирование PARP может привести к хромосомной нестабильности, остановке клеточного цикла и последующему апоптозу. ДНК повреждается тысячи раз во время каждого клеточного цикла, и такое повреждение необходимо репарировать. Если подвергнуть его достаточному повреждению за один раз, то измененный ген может вызвать гибель клеток. В нормальных клетках, которые не реплицируют свою ДНК так часто, как раковые клетки, и в которых отсутствует любой мутированный ген BRCA1 или BRCA2, все еще работает гомологичная репарация, которая позволяет им переживать ингибирование PARP. Ингибиторы PARP действуют путем блокирования активности фермента PARP, что предотвращает репарацию повреждений ДНК и, в конечном счете, может вызывать гибель клеток. Также полагают, что они действуют путем локализации белков PARP в местах повреждения ДНК, что важно для их противоопухолевой активности. Комплексы находящегося в ловушке PARP–ДНК очень токсичны для клеток, поскольку они блокируют репликацию ДНК.

[000156] PARP-2 содержит каталитический домен и способен катализировать реакцию поли(АДФ-рибозил)ирования. PARP-2 проявляет свойства аутомодификации, аналогичные PARP-1. Данный белок локализуется в ядре *in vivo* и может обуславливать остаточный синтез поли(АДФ-рибозы), наблюдаемый в клетках с недостаточностью PARP-1, обработанных алкилирующими агентами или перекисью водорода.

[000157] Исследования были направлены на изучение активности ингибиторов PARP, отдельно или в комбинации с другими агентами, в качестве лекарств от рака. Ингибиторы PARP могут быть особенно эффективны для лечения типов рака, возникших в результате генеративной или спорадической недостаточности в пути репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации, таких как типы рака с недостаточностью BRCA-1, BRCA-2 и/или ATM. Кроме того, одновременное введение генотоксической химиотерапии с ингибированием PARP может усилить эффект уничтожения от такой химиотерапии путем подавления ЭРО.

[000158] Доклинические эксперименты *ex vivo* и *in vivo* позволяют предположить, что ингибиторы PARP селективно цитотоксичны для опухолей с гомозиготной инактивацией любого из генов BRCA-1 или BRCA-2, которые, как известно, важны для пути репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (ГР). Биологическим основанием для применения ингибиторов PARP-1 в качестве средства монотерапии при

типах рака с нарушениями ГР является необходимость PARP-1 и PARP-2 для эксцизионной репарации оснований (ЭРО) поврежденной ДНК. После образования одноцепочечных разрывов ДНК PARP-1 и PARP-2 связываются с сайтами повреждения, активируются и катализируют присоединение длинных полимеров АДФ-рибозы (PAR-цепей) к нескольким белкам, связанным с хроматином, включая гистоны, сами PARP и различные белки репарации ДНК. Это приводит к релаксации хроматина и быстрому привлечению факторов репарации ДНК, которые достигают и репарируют разрывы ДНК. Нормальные клетки репарируют до 10000 повреждений ДНК ежедневно, и одноцепочечные разрывы являются наиболее распространенной формой повреждения ДНК. Клетки с повреждениями в пути ЭРО входят в S-фазу с нерепарированными одноцепочечными разрывами. Уже присутствующие одноцепочечные разрывы превращаются в двухцепочечные разрывы ДНК при прохождении аппарата репликации через разрыв. Двухцепочечные разрывы ДНК, присутствующие во время S-фазы, преимущественно репарируются безошибочным путем ГР. Клетки, неспособные использовать ГР (например, вследствие инактивации генов, необходимых для ГР, таких как BRCA-1 или BRCA-2), накапливают остановленные вилки репликации во время S-фазы и могут использовать допускающее ошибки негомологичное соединение концов (НГСК) для репарации поврежденной ДНК. Как неспособность завершить S-фазу (вследствие остановленных вилок репликации), так и допускающая ошибки репарация путем НГСК, как полагают, способствуют гибели клеток.

[000159] Белки PARP обычно высвобождаются из ДНК, как только реализуется процесс связывания и репарации ДНК. Существует доказательство, демонстрирующее, что когда указанные белки связаны с ингибиторами PARP, они оказываются в «ловушке» на ДНК. Комплексы находящегося в ловушке PARP–ДНК более токсичны для клеток, чем нерепарированные одноцепочечные разрывы ДНК, которые накапливаются в отсутствие активности PARP. Следовательно, без ограничения конкретной теорией, существует по меньшей мере два механизма действия ингибиторов PARP: ингибирование репарации и создание ловушки для PARP.

Путь репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (ПГР).

[000160] Без привязки к теории предполагают, что лечение ингибиторами PARP представляет собой новую возможность избирательного уничтожения субпопуляции

раковых клеток с недостаточностями в путях репарации ДНК, включая некоторые недостаточности в пути репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР).

[000161] Например, в опухоли, возникшей у пациента с генеративной мутацией BRCA, нарушен путь репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации, и она будет более зависима от ЭРО – пути, блокируемого ингибиторами PARP, - для поддержания целостности генома. Недостаточности в отличных от BRCA генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации также могут повышать чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Данную концепцию индукции гибели путем применения ингибиторов PARP для блокировки одного пути репарации ДНК в опухолях с предсуществующими недостаточностями в комплементарных путях репарации ДНК называют синтетической летальностью: одновременное ингибирование двух путей приводит к гибели клеток, тогда как блокирование любого пути отдельно не летально.

[000162] Клетки, неспособные использовать РГР (например, вследствие инактивации генов, необходимых для РГР, таких как BRCA-1 или BRCA-2 или таких как отличные от BRCA1/2 гены РГР, такие как любой из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 и их комбинаций), накапливают остановленные вилки репликации во время S-фазы и могут использовать допускающее ошибки негомологичное соединение концов (НГСК) для репарации поврежденной ДНК. Как неспособность завершить S-фазу (вследствие остановленных вилок репликации), так и допускающая ошибки репарация путем НГСК, как полагают, способствует гибели клеток.

[000163] Доклинические эксперименты *ex vivo* и *in vivo* позволяют предположить, что ингибиторы PARP действительно селективно цитотоксичны для опухолей с гомозиготной инактивацией любого из генов BRCA-1 или BRCA-2, которые, как известно, важны в пути репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (РГР). В частности, неспособность РГР исправлять двухцепочечные разрывы наблюдали в опухолях с мутациями в BRCA-1 и BRCA-2, так как данные гены кодируют белки, необходимые для нормальной функции ГР. Генеративные мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 обнаруживают у большинства пациентов с наследственным раком молочной железы или яичников. Инактивация генов BRCA-1 и BRCA-2 посредством других

механизмов, включая соматические мутации BRCA-1/2 и/или выключение генов путем гиперметилирования промотора, встречается в значительной доле нескольких спорадических типов рака. В частности, для рака яичников соматические мутации BRCA-1 или BRCA-2 обнаруживают в 10% - 15% из всех эпителиальных карцином яичника (ЭКЯ), и сильно сниженную экспрессию BRCA-1 наблюдают в значительной доле спорадических раков яичников. В совокупности, до 40% – 60% раков яичников могут быть чувствительны к ингибиторам PARP вследствие повреждений в пути BRCA-РГР, что свидетельствует об огромном потенциале данного подхода в терапии рака яичников. Таким образом, обнадеживающие результаты доклинических исследований лечения ингибиторами PARP опухолевых клеток с мутированным BRCA дали веское рациональное обоснование для клинического тестирования данных агентов в популяциях пациентов, которые наиболее вероятно несут данные мутации, таких как пациенты с раком молочной железы или яичников.

[000164] РГР, тем не менее, является сложным путем, и гены, отличные от BRCA-1 и BRCA-2, необходимы либо для обнаружения, либо для репарации двухцепочечных разрывов ДНК посредством пути РГР. Ингибиторы PARP также селективно цитотоксичны для раковых клеток с недостаточностями в белках репарации ДНК, отличных от BRCA-1 и BRCA-2. В частности, в настоящем изобретении показано, что недостаточности в отличных от BRCA1/2 генах РГР, таких как ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, могут привести к ответу на лечение ингибиторами PARP (например, лечение нирапарибом).

Недостаточности в отличных от BRCA генах РГР.

[000165] В основе настоящего изобретения, отчасти, лежит открытие, что ингибиторы PARP (например, нирапариб) можно применять для лечения раков у пациентов, у которых установили недостаточности в отличных от BRCA генах пути РГР (например, таком гене как любой из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и любые их комбинации) в присутствии или отсутствии недостаточностей в BRCA1 и/или BRCA2.

[000166] В вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака, причем указанный способ включает: идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и введение ингибитора PARP (например, нирапариба) страдающему раком пациенту.

[000167] В вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака, причем указанный способ включает введение ингибитора PARP (например, нирапариба) страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

[000168] В **таблице 1** в данной заявке показано, что существует множество генов, вовлеченных в различные пути репарации ДНК. В некоторых вариантах реализации у страдающих раком пациентов присутствуют недостаточности РГР, обусловленные по меньшей мере одним из генов, перечисленных в **таблице 1**. В вариантах реализации страдающие раком пациенты с недостаточностями в РГР, обусловленными по меньшей мере одним из шестнадцати генов, перечисленных в **таблице 2**, получают терапевтический эффект от введения ингибитора PARP (например, нирапариба).

Таблица 2. Отличные от BRCA1/2 гены пути РГР.

Гены пути РГР		
ATM	MRE11A	RAD51C
ATR	NBN	RAD51D
BAP1	PALB2	RAD52
BARD1	RAD51	RAD54L
BLM	RAD51B	XRCC2
BRIP1	TP53	RB1

[000169] В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность в панели генов, вовлеченных в путь РГР, включающей TP53 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность в одном или более из: ATM, MRE11A, RAD51C, ATR, NBN, RAD51D, BAP1, PALB2, RAD52, BARD1, RAD51, RAD54L, BLM, RAD51B, XRCC2, BRIP1, TP53 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати, по меньшей мере шестнадцати, по меньшей мере семнадцати или в по меньшей мере восемнадцати из ATM, MRE11A, RAD51C, ATR, NBN, RAD51D, BAP1, PALB2, RAD52, BARD1, RAD51, RAD54L, BLM, RAD51B, XRCC2, BRIP1, TP53 и/или RB1.

[000170] В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати или по меньшей мере шестнадцати генах, участвующих в пути РГР, которые отличны от BRCA1 или BRCA2 (например, по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и в любой их комбинации). В вариантах реализации по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать или по меньшей мере пятнадцать генов, участвующих в пути РГР, выбраны из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации. В вариантах реализации у пациента присутствует недостаточность в каждом из генов, перечисленных в **таблице 2**.

[000171] В вариантах реализации по меньшей мере одна недостаточность в пути РГР представляет собой моноаллельную мутацию гена, отличного от BRCA1 или

BRCA2 (например, любого из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации). В вариантах реализации по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать или по меньшей мере шестнадцать из генов, описанных в **таблице 2**, независимо содержат моноаллельную мутацию.

[000172] В вариантах реализации по меньшей мере одна недостаточность в пути РГР представляет собой биаллельную мутацию гена, отличного от BRCA1 или BRCA2 (например, любого из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации). В вариантах реализации по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать или по меньшей мере шестнадцать из генов, описанных в **таблице 2**, независимо содержат биаллельную мутацию.

[000173] В вариантах реализации по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать или по меньшей мере шестнадцать из генов, описанных в **таблице 2**, независимо содержат моноаллельную или биаллельную мутацию.

[000174] В вариантах реализации моноаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации моноаллельная мутация независимо представляет собой спорадическую мутацию.

[000175] В вариантах реализации биаллельная мутация независимо представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации биаллельная мутация независимо представляет собой спорадическую мутацию.

[000176] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в BAP1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в XRCC2. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в ATM. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в ATR. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в BARD1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в BLM. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в BRIP1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в MRE11A. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в NBN. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в PALB2. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в RAD51. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в RAD51B. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в RAD51C. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в RAD51D. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в RAD52. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в RAD54L.

[000177] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой

спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000178] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двух или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двух из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая

установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000179] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в трех или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в трех из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000180] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырех или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах

реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырех из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000181] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой

спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000182] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в шести или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в шести из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая

установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000183] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в семи или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в семи из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000184] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в восьми или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах

реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в восьми из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000185] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в девяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в девяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой

спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000186] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в десяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в десяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая

установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000187] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одиннадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000188] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3

и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одном из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000189] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двух или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двух из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность

недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000190] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в трех или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в трех из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В

вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000191] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырех или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырех из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000192] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3

и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000193] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в шести или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в шести из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации

установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000194] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в семи или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в семи из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В

вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000195] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в восьми или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в восьми из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000196] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в девяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3

и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в девяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000197] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в десяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в десяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации

установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000198] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одиннадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную

мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000199] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двенадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двенадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000200] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в тринадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3

и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в тринадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000201] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырнадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В

вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000202] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двух или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двух из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по

меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000203] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в трех или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в трех из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000204] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырех или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или

дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырех из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000205] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой

генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000206] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в шести или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в шести из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность

независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000207] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в семи или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в семи из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000208] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в восьми или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C,

RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в восьми из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000209] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в девяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в девяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой

генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000210] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в десяти или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в десяти из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность

независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000211] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в одиннадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000212] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двенадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из

ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в двенадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000213] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в тринадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в тринадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или

дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000214] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в четырнадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации

установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000215] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в пятнадцати из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В

вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000216] В вариантах реализации у пациента присутствует установленная недостаточность в каждом из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

[000217] В вариантах реализации у пациента с недостаточностью в отличном от BRCA1/2 гене пути РГР, описанном в данной заявке (например, по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации), также присутствует недостаточность в одном или более генах, перечисленных в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или

FANCE, или их комбинации). В качестве альтернативы или дополнения, у пациента присутствует установленная недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность наблюдается в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, двадцати или более, двадцати одном или более, двадцати двух или более, двадцати трех или более, двадцати четырех или более, двадцати пяти или более, двадцати шести или более, двадцати семи или более, двадцати восьми или более, двадцати девяти или более или тридцати или более генах, перечисленных в **таблице 1**. В вариантах реализации недостаточность представляет собой установленную недостаточность. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой генеративную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации установленная недостаточность независимо представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации по меньшей мере одна установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой моноаллельную мутацию. В вариантах реализации каждая установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию.

Недостаточности в BRCA1 и BRCA2 в РГР

[000218] BRCA 1 и 2 изначально идентифицировали как гены-супрессоры опухоли, повреждения в которых были ассоциированы с повышенной частотой некоторых злокачественных новообразований. В некоторых вариантах реализации рак содержит одно или более из перечисленных: генеративную мутацию в BRCA, спорадическую

мутацию в BRCA и гиперметилирование промотора BRCA. В некоторых вариантах реализации рак содержит комбинацию двух или более из перечисленных: генеративной мутации BRCA, спорадической мутации BRCA и гиперметилирования промотора BRCA. Генеративные мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 обнаруживают у большинства пациентов с наследственным раком молочной железы или яичников. Инактивация гена BRCA-1 или BRCA-2 посредством других механизмов, включая соматические мутации BRCA-1/2 и/или выключение генов путем гиперметилирования промотора, происходит в значительной доле нескольких спорадических раков. В частности, при раке яичников соматические мутации BRCA-1 или BRCA-2 обнаруживают в 10% – 15% всех эпителиальных карцином яичника (ЭКЯ), и сильно сниженная экспрессия BRCA-1 наблюдается в значительной доле спорадических раков яичников.

[000219] В некоторых вариантах реализации для субъекта, которого будут лечить с помощью способов согласно настоящему изобретению, характерен «положительный BRCA-статус», «BRCA+» или «BRCA-мутант». В некоторых вариантах реализации пациент с «положительным BRCA-статусом» относится к пациенту, в образце из которого определили пониженную экспрессию BRCA1 и/или BRCA2.

[000220] В некоторых вариантах реализации для субъекта, которого будут лечить с помощью способов согласно настоящему изобретению, характерен «отрицательный BRCA-статус», «BRCA-» или «BRCA дикого типа». В некоторых вариантах реализации отрицательный BRCA-статус относится к пациенту, из которого был получен образец.

[000221] Страдающий раком пациент, у которого присутствует недостаточность в отличном от BRCA1/2 гене, вовлеченном в путь РГР, описанном в данной заявке (например, установленная недостаточность в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации), может получить терапевтический эффект от способов, описанных в данной заявке, в присутствии или отсутствии недостаточностей в BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации недостаточность BRCA1/2 представляет собой генеративную мутацию (гBRCA^{мут}). В вариантах реализации недостаточность BRCA1/2 представляет собой

спорадическую мутацию (сBRCA^{мт}). В некоторых вариантах реализации у пациента/популяции субъектов наблюдают немутированный BRCA1/2 (BRCA^{дт}).

[000222] В вариантах реализации пациент с недостаточностью в по меньшей мере одном отличном от BRCA1 или BRCA2 гене, вовлеченном в путь РГР, описанном в данной заявке (например, с установленной недостаточностью в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати из генов, перечисленных в таблице 2, и любой комбинации перечисленных) не содержит никакие генеративные мутации в BRCA1 или в BRCA2.

[000223] В вариантах реализации пациент с недостаточностью в по меньшей мере одном отличном от BRCA1 или BRCA2 гене, вовлеченном в путь РГР, описанном в данной заявке (например, с установленной недостаточностью в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати из генов, перечисленных в таблице 2, и любой их комбинации), также содержит по меньшей мере одну генеративную мутацию в BRCA1 и/или в BRCA2. В вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере одна генеративная мутация в BRCA1. В вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере одна генеративная мутация в BRCA2. В вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере одна генеративная мутация в каждом из BRCA1 и BRCA2.

[000224] В вариантах реализации пациент с недостаточностью в по меньшей мере одном отличном от BRCA1 или BRCA2 гене, вовлеченном в путь РГР, описанном в данной заявке (например, с установленной недостаточностью в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по

меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации), не содержит никакие спорадические мутации в BRCA1 или в BRCA2.

[000225] В вариантах реализации пациент с недостаточностью в по меньшей мере одном отличном от BRCA1 или BRCA2 гене, вовлеченном в путь РГР, описанном в данной заявке (например, с установленной недостаточностью в по меньшей мере одном, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере тринадцати, по меньшей мере четырнадцати, по меньшей мере пятнадцати из генов, перечисленных в **таблице 2**, и любой их комбинации), также содержит по меньшей мере одну спорадическую мутацию в BRCA1 и/или в BRCA2. В вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере одна спорадическая мутация в BRCA1. В вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере одна спорадическая мутация в BRCA2. В вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере одна спорадическая мутация в каждом из BRCA1 и BRCA2.

[000226] В вариантах реализации установленная недостаточность представляет собой биаллельную мутацию в гене ATM, BAP1 и BRCA.

Определение недостаточностей в РГР.

[000227] Недостаточности в пути РГР (например, недостаточность по меньшей мере в одном отличном от BRCA1 или BRCA2 гене, вовлеченном в путь РГР, и/или недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2) можно обнаружить, применяя способы, известные в данной области техники. Например, определение недостаточности в пути РГР может включать анализ, сделанный с помощью стандартизированных лабораторных тестов, таких как и также включающих тесты, одобренные соответствующим регулирующим органом.

[000228] В вариантах реализации недостаточность в гене, участвующем в пути РГР, определяют, используя заранее установленную панель генов. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит ген, перечисленный в **таблице 1** или

таблице 2, или любые их комбинации. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит один или более генов, перечисленных в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L). В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, пятнадцать или более, шестнадцать или более, семнадцать или более, восемнадцать или более, девятнадцать или более, двадцать или более, двадцать один или более, двадцать два или более, двадцать три или более, двадцать четыре или более, двадцать пять или более, двадцать шесть или более, двадцать семь или более, двадцать восемь или более, двадцать девять или более, или тридцать или более генов, перечисленных в **таблице 1**.

[000229] В вариантах реализации недостаточность в гене, участвующем в пути РГР, определяют, используя заранее установленную панель генов РГР.

[000230] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BAP1. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит ATM. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит ATR. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BARD1. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BLM. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит BRIP1. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит MRE11A. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит NBN. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР

содержит PALB2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит RAD51. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит RAD51B. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит RAD51C. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит RAD51D. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит RAD52. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит RAD54L.

[000231] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, или одиннадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L и дополнительно содержит BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит по меньшей мере один из генов, описанных в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или FANCE).

[000232] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более,

одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и дополнительно содержит BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит по меньшей мере один из генов, описанных в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или FANCE).

[000233] В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более или пятнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C,

RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и дополнительно содержит BRCA1 и/или BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит по меньшей мере один из генов, описанных в **таблице 1** (например, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 или FANCE).

[000234] В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) происходит независимо от BRCA-статуса.

[000235] В вариантах реализации BRCA-статус страдающего раком пациента не определяют перед введением ингибитора PARP (например, нирапариба). В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) происходит при отсутствии определения BRCA-статуса.

[000236] В вариантах реализации BRCA-статус страдающего раком пациента определяют перед введением ингибитора PARP (например, нирапариба). В вариантах реализации BRCA-статус страдающего раком пациента определяют после первоначального введения ингибитора PARP (например, нирапариба).

[000237] BRCA-статус страдающего раком пациента можно определить в соответствии со способами, известными в данной области техники. Например, определение недостаточности в пути РГР может включать анализ, сделанный с помощью стандартизированных лабораторных тестов, таких как и также включающих тесты, одобренные соответствующим регулирующим органом. В вариантах реализации

недостаточность в BRCA1/2 можно определить, используя заранее установленную панель генов, включающую BRCA1 и/или BRCA2.

[000238] В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит: по меньшей мере один из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L и любые их комбинации; и по меньшей мере один из BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит: каждый из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L; и по меньшей мере один из BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, BRCA1 и BRCA2.

[000239] В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит: по меньшей мере один из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и любые их комбинации; и по меньшей мере один из BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит: каждый из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2 и по меньшей мере один из BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, BRCA1 и BRCA2.

[000240] В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит: по меньшей мере один из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и любые их комбинации; и по меньшей мере один из BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит: каждый из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2; и по меньшей мере один из BRCA1 и BRCA2. В вариантах реализации заранее установленная панель генов содержит ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, BRCA1 и BRCA2.

[000241] Недостаточность в гене (например, недостаточность в любом из генов, перечисленных в **таблице 1** или **таблице 2**) можно установить путем анализа раковых клеток или нераковых клеток; анализа внеклеточной ДНК; применяя способы секвенирования; применяя ПЦР или применяя иммуногистохимический анализ.

[000242] В вариантах реализации любую недостаточность РГР, описанную в данной заявке (например, недостаточность по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и их комбинации, и необязательно в дополнительной комбинации с BRCA1 и/или BRCA2), устанавливают путем анализа раковых клеток.

[000243] В вариантах реализации любую недостаточность РГР, описанную в данной заявке (например, недостаточность по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и их комбинации, и необязательно в дополнительной комбинации с BRCA1 и/или BRCA2), устанавливают путем анализа нераковых клеток.

[000244] В вариантах реализации клетки (например, нераковые клетки) получают из одной или более биологических жидкостей. В вариантах реализации клетки (например, нераковые клетки) получают из крови (например, цельной крови и/или плазмы). В вариантах реализации клетки (например, нераковые клетки) получают из слюны, мочи и/или спинномозговой жидкости. В вариантах реализации клетки (например, нераковые клетки) получают из одного или более образцов ткани.

[000245] В вариантах реализации любую недостаточность РГР, описанную в данной заявке (например, недостаточность по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и их комбинации, и/или недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), устанавливают путем анализа внеклеточной ДНК.

[000246] В вариантах реализации любую недостаточность РГР, описанную в данной заявке (например, недостаточность по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и их комбинации, и/или недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), устанавливают с помощью секвенирования.

[000247] В вариантах реализации любую недостаточность РГР, описанную в данной заявке (например, недостаточность по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и их комбинации, и/или недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), устанавливают с помощью ПЦР.

[000248] В вариантах реализации любую недостаточность РГР, описанную в данной заявке (например, недостаточность по меньшей мере в одном из генов, перечисленных в **таблице 2**, и их комбинации, и/или недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), устанавливают с помощью иммуногистохимического анализа.

Ингибиторы PARP.

[000249] В основе настоящего изобретения, отчасти, лежит открытие, что ингибиторы PARP можно применять для лечения рака у пациентов с установленной недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

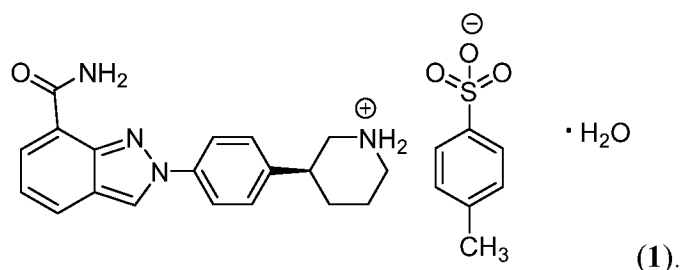
[000250] В вариантах реализации ингибитор PARP ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В родственных вариантах реализации агент представляет собой ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгат моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариб (Зеюла, ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариб (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариб (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ол и соли или производные указанных соединений. В некоторых родственных вариантах реализации агент представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб, или их соли или производные. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой нирапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой олапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой рукапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой талазопариб или его соль или производное. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой велипариб или его соль или производное.

Нирапариб.

[000251] Нирапариб, (3*S*)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2*H*-индазол-2-ил}фенил]пиперидин, представляет собой доступный для перорального приема эффективный ингибитор поли(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP)-1 и -2. См. WO 2008/084261 (опубликована 17 июля 2008 г.), WO 2009/087381 (опубликована 16 июля 2009 г.) и PCT/US17/40039 (подана 29 июня 2017 г.), описание каждой из которых настоящим полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Нирапариб можно получить согласно Схеме 1 в WO 2008/084261.

[000252] В некоторых вариантах реализации нирапариб можно получить в виде фармацевтически приемлемой соли. Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что такие солевые формы могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах реализации нирапариб получают в виде гидрата.

[000253] В некоторых вариантах реализации нирапариб получают в виде тозилатной соли. В некоторых вариантах реализации нирапариб получают в виде моногидрата тозилата. Молекулярная структура соли моногидрат тозилата нирапариба представлена ниже:



[000254] Нирапариб представляет собой эффективный и селективный ингибитор PARP-1 и PARP-2 с концентрацией 50%-ного ингибирования относительно контроля (IC_{50}) = 3,8 и 2,1 нМ, соответственно, и по меньшей мере в 100 раз более селективный над другими представителями семейства PARP. Нирапариб ингибирует активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, вызванного добавлением перекиси водорода, в различных линиях клеток с IC_{50} и с концентрацией 90%-ного ингибирования относительно контроля (IC_{90}), равной приблизительно 4 и 50 нМ, соответственно.

[000255] Нирапариб демонстрирует селективную антипролиферативную активность по отношению к линиям раковых клеток с выключенным геном BRCA-1 или BRCA-2, или несущим мутации BRCA-1 или BRCA-2, по сравнению с аналогичными линиями клеток дикого типа. Антипролиферативная активность нирапариба по отношению к BRCA-дефектным клеткам является следствием остановки клеточного цикла в G2/М с последующим апоптозом. Нирапариб также может быть селективно цитотоксичен для выбранных линий клеток саркомы Юинга, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и мелкоклеточного рака легких (МРЛ), а также для линий опухолевых клеток, несущих гомозиготную инактивацию гена ATM. Нирапариб демонстрирует слабую активность по отношению к нормальным клеткам человека. Исследования *in vivo* продемонстрировали сильную противоопухолевую активность в моделях у мышей рака молочной железы с мутацией в BRCA-1 (MDA-MB-436), рака поджелудочной железы с мутацией в BRCA-2 (CAPAN-1), мантийноклеточной лимфомы с мутацией в ATM (GRANTA-519), серозного рака яичников (OVCAR3), колоректального рака (HT29 и DLD-1), полученной из пациента саркомы Юинга и ксенотрансплантата ТНРМЖ.

Олапариб.

[000256] Олапариб действует как ингибитор фермента поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), и его называют ингибитором PARP. Химическое название 4-[(3-{[4-(циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]фталазин-1(2H)-он. Клинические испытания олапариба были инициированы для рака молочной железы, яичников и колоректального рака. Предварительно активность наблюдалась при раке яичников: 7 ответов у 17 пациентов с мутациями в BRCA1 или BRCA2 и 11 ответов у 46 пациентов без данных мутаций. Тем не менее, предварительный анализ исследования II фазы, в котором рассматривали применение олапариба для поддержания выживаемости без прогрессирования или ответа после успеха химиотерапии на основе платины, показал, что описанное преимущество в выживаемости без прогрессирования маловероятно переходило в преимущество в общей выживаемости с целью лечения популяции. Тем не менее, в запланированном анализе субпопуляции пациентов с мутациями в BRCA обнаружили явное преимущество олапариба (Ledermann и др., «Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer», *New England Journal of Medicine*, 366:1382–92 (2012);

Ledermann и др., «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.* 15(8): 852–61 (2014)). Олапариб одобрен в качестве монотерапии, в рекомендуемой дозе 400 мг для приема дважды в день, при распространенном раке яичников с генеративными мутациями BRCA (гBRCAмут) после получения трех или более предшествующих линий химиотерапии. Мутации BRCA1/2 могут генетически предрасполагать к развитию некоторых форм рака, и могут придавать невосприимчивость к другим формам лечения рака. Тем не менее, у данных типов рака иногда присутствует уникальная уязвимость, так как у раковых клеток повышена зависимость от PARP, чтобы репарировать ДНК и позволять им продолжать деление. Это означает, что лекарственные средства, которые избирательно ингибируют PARP, могут быть полезны, если данные типы рака восприимчивы к такому лечению. Таким образом, клинические данные для олапариба продемонстрировали, что ингибиторы PARP не будут полезны для продления выживаемости без прогрессирования при лечении рака, который характеризуется отсутствием мутаций в BRCA1 или BRCA2.

Рукапариб.

[000257] Аналогично, рукапариб действует как ингибитор фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), и его также называют ингибитором PARP. Химическое название 8-фтор-2-{4-[(метиламино)метил]фенил}-1,3,4,5-тетрагидро-6H-азепино[5,4,3-cd]индол-6-она соль ((1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2,2,1]гепт-1-ил)метансульфоновой кислоты. Он также одобрен, как указано, в качестве монотерапии для лечения пациентов со связанным с вредной мутацией BRCA (генеративной и/или соматической) распространенным раком яичников, которых лечили двумя или более курсами химиотерапии. Эффективность рукапариба исследовали в двух многоцентровых несравнительных открытых клинических испытаниях, Исследовании 1 и Исследовании 2, на 106 пациентах с распространенным раком яичников с мутированным BRCA, у которых наблюдалось прогрессирование после 2 или более предшествующих курсов химиотерапии. Все 106 пациентов получали рукапариб в дозе 600 мг перорально дважды в день в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Оценка ответа независимым радиологическим наблюдательным комитетом составляла 42% (95% доверительный интервал (ДИ) [32, 52]), с медианой продолжительности ответа (ПРО, DOR) 6,7 месяцев

(95% ДИ [5,5, 11,1]). Согласно оценке исследователя, ЧОО составляла 66% (52/79; 95% ДИ [54, 76]) у восприимчивых к платине пациентов, 25% (5/20; 95% ДИ [9, 49]) у резистентных к платине пациентов и 0% (0/7; 95% ДИ [0, 41]) у рефрактерных к платине пациентов. ЧОО была сходной у пациентов с мутацией гена BRCA1 или с мутацией гена BRCA2. Таким образом, клинические данные для реломпарибл продемонстрировали, что ингибиторы PARP не будут полезны для продления выживаемости без прогрессирования при лечении рака, который характеризуется отсутствием мутаций в BRCA1 или BRCA2.

Талазомпариб.

[000258] Аналогично, талазомпариб действует как ингибитор фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), и его также называют ингибитором PARP. На сегодняшний день его оценивают в клинических испытаниях для лечения пациентов с раком молочной железы с мутированным гBRCA (т.е., распространенным раком молочной железы у пациентов, гены BRCA которых содержат генеративные мутации). Первичной целью испытания является сравнение ВБП пациентов, которых лечат талазомпарибом в виде монотерапии, с пациентами, которых лечат согласно выбору врачей в соответствии с протоколом.

Велипариб.

[000259] Аналогично, велипариб действует как ингибитор фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), и его также называют ингибитором PARP. Химическое название велипарибл 2-[(R)-2-метилпирролидин-2-ил]-1Н-бензимидазол-4-карбоксамид.

Типы рака.

[000260] Способы, описанные в данной заявке, могут быть полезны для лечения или предотвращения рака. Примеры типов рака описаны в данной заявке.

[000261] Способы согласно настоящему описанию можно применять для лечения любого типа рака, известного в данной области техники.

[000262] Неограничивающие примеры типов рака, которые следует лечить с помощью способов согласно настоящему описанию, могут включать меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например,

светлоклеточную карциному), раки матки (например, саркому матки или рак эндометрия), рак предстательной железы (например, гормонорефрактерную аденокарциному предстательной железы), рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, аденокарциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких), рак пищевода, плоскоклеточную карциному, рак печени, рак яичников, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак головы и шеи, глиобластому, глиому, лейкоз, лимфому, мезотелиому, саркому и другие опухолевые злокачественные новообразования. Кроме того, в объем настоящего изобретения входят рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых можно ингибировать, применяя способы согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации рак, который следует лечить с помощью способов согласно настоящему описанию, включает, например, карциному, плоскоклеточную карциному (например, цервикального канала, века, соединительной оболочки, влагалища, легкого, полости рта, кожи, мочевого пузыря, головы и шеи, языка, гортани и пищевода), и аденокарциному (например, предстательной железы, тонкого кишечника, эндометрия, цервикального канала, толстого кишечника, легкого, поджелудочной железы, пищевода, прямой кишки, матки, желудка, молочной железы и яичника). В некоторых вариантах реализации рак, который следует лечить с помощью способов согласно настоящему описанию, дополнительно включает саркому (например, миогенную саркому), лейкоз, неврому, меланому и лимфому.

[000263] В вариантах реализации рак представляет собой такой рак, как аденокарцинома, аденокарцинома легких, аденокарцинома поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз («ОМЛ»), аденокортикальная карцинома, рак анального канала, аппендикулярный рак, лейкоз В-клеточного происхождения, лимфома В-клеточного происхождения, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)), рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), рак яичек, церебральный рак, рак шейки матки, хориокарцинома, хронический миелогенный лейкоз, аденокарцинома толстого кишечника, рак толстого кишечника, колоректальный рак, диффузная крупно-В-клеточная лимфома («ДКВКЛ»), рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркома Юинга, фолликулярная лимфома («ФЛ»), рак желчного пузыря, рак желудка,

рак желудочно-кишечного тракта, глиома, рак головы и шеи, гематологический рак, печеночно-клеточный рак, лимфома Ходжкина/первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, рак почки, светлоклеточный рак почки, рак гортани, лейкоз, рак печени, рак легких, лимфома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, моноцитарный лейкоз, множественная миелома, миелома, опухоль ЦНС нейробластического происхождения, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), рак полости рта, рак яичников, карцинома яичника, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина (кХЛ), почечно-клеточная карцинома, ректальный рак, рак слюнных желез (например, опухоль слюнных желез), саркома, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкого кишечника, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области, плоскоклеточная карцинома пищевода, плоскоклеточная карцинома головы и шеи (ПКГШ), плоскоклеточная карцинома легких, рак желудка, лейкоз Т-клеточного происхождения, лимфома Т-клеточного происхождения, рак тимуса, тимома, рак щитовидной железы, увеальная меланома, карцинома из уротелиальных клеток, рак матки, рак эндометрия матки, саркома матки, рак влагалища или рак вульвы.

[000264] В вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)), рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), холангиокарциному, аденокарциному толстого кишечника, рак эндометрия, рак пищевода, саркому Юинга, рак желудка, светлоклеточный рак почки, рак легких (например, аденокарциному легких или плоскоклеточный рак легких), мезотелиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак эндометрия матки или увеальную меланому. В вариантах реализации рак представляет собой рак яичников, рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), или перитонеальный рак. В вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы (например, ТНРМЖ). В вариантах реализации рак представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легких). В вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы.

[000265] В вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль, такую как фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома,

лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, рак толстого кишечника, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак кости, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак полости рта, рак носа, рак горла, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовой железы, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), мелкоклеточная карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, рак легких, эпителиальная карцинома, рак кожи, меланома, нейробластома или ретинобластома.

[000266] В вариантах реализации рак представляет собой рак кроветворного происхождения, такой как острый лимфобластный лейкоз («ОЛЛ»), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелобластный лейкоз («ОМЛ»), острый промиелоцитарный лейкоз («ОПЛ»), острый монобластный лейкоз, острый эритролейкемический лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз («ХМЛ»), хронический лимфоцитарный лейкоз («ХЛЛ»), волосатоклеточный лейкоз и множественная миелома; острый и хронический лейкозы, такие как лимфобластный, миелогенный, лимфоцитарный и миелоцитарный лейкозы.

[000267] В вариантах реализации рак представляет собой лимфому, такую как болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинная полицитемия.

[000268] В вариантах реализации рак представляет собой рак центральной нервной системы (ЦНС) или головного мозга, такой как глиома, пилочитарная астроцитома, астроцитома, анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, менингиома, вестибулярная шваннома, аденома, метастатическая опухоль головного мозга, менингиома, опухоль спинного мозга или медуллобластома.

[000269] В некоторых вариантах реализации такие типы рака выбраны из гинекологических раков (т.е., раков женской репродуктивной системы, таких как рак яичников, рак фаллопиевых труб, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак матки, или первичный перитонеальный рак). В некоторых вариантах реализации раки женской репродуктивной системы включают, но не ограничены перечисленными: рак яичников, рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), перитонеальный рак и рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак яичников представляет собой эпителиальную карциному. Эпителиальные карциномы составляют от 85% до 90% раков яичников. Хотя вначале считали, что рак начинается на поверхности яичника, новые данные свидетельствуют о том, что по меньшей мере некоторые виды рака яичников начинаются в особых клетках в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой небольшие протоки, которые соединяют яичники женщины с ее маткой, которые являются частью репродуктивной системы женщины. В нормальной женской репродуктивной системе есть две фаллопиевы трубы, по одной с каждой стороны от матки. Раковые клетки, которые образуются в фаллопиевой трубе, могут переместиться на поверхность яичника на раннем этапе. Термин «рак яичников» часто используют для описания эпителиальных типов рака, которые начинаются в яичнике, в фаллопиевой трубе и в выстилке брюшной полости, называемой перитонеальной полостью. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой или включает герминогенную опухоль. Герминогенные опухоли представляют собой тип рака яичников, который развивается в продуцирующих яйцеклетки клетках яичников. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой или включает стромальную опухоль. Стромальные опухоли развиваются в клетках соединительной ткани, которая удерживает яичники, которая иногда является тканью, продуцирующей женский гормон, называемый эстрогеном. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой или включает гранулезоклеточную опухоль. Гранулезоклеточные опухоли могут секретировать эстроген, что приводит к нетипичному вагинальному кровотечению при постановке диагноза. В некоторых вариантах реализации гинекологический рак ассоциирован с недостаточностью репарации посредством гомологичной рекомбинации/недостаточностью гомологичной репарации («НГР») и/или мутацией(-ями) в BRCA1/2. В некоторых вариантах реализации гинекологический рак чувствителен к платине. В некоторых вариантах реализации гинекологический рак

отвечал на терапию на основе платины. В некоторых вариантах реализации у гинекологического рака развилась резистентность к терапии на основе платины. В некоторых вариантах реализации гинекологический рак в один момент времени проявлял частичный или полный ответ на терапию на основе платины (например, частичный или полный ответ на последнюю терапию на основе платины или на предпоследнюю терапию на основе платины). В некоторых вариантах реализации гинекологический рак в данный момент устойчив к терапии на основе платины.

[000270] В вариантах реализации рак является метастатическим. В некоторых вариантах реализации гинекологический рак (например, рак яичников) является метастатическим. В некоторых вариантах реализации гинекологический рак (например, рак яичников) представляет собой распространенный гинекологический рак (например, рак яичников). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гинекологический рак II стадии, III стадии или IV стадии (например, рак яичников).

[000271] В вариантах реализации рак представляет собой рецидивирующий рак (например, рецидивирующий гинекологический рак, такой как рецидивирующий эпителиальный рак яичников, рецидивирующий рак фаллопиевых труб или рецидивирующий первичный перитонеальный рак).

[000272] В вариантах реализации рак представляет собой распространенный рак.

[000273] В вариантах реализации рак характеризуется мутацией в одном или более генах. В некоторых вариантах реализации рак характеризуется мутацией в ATM и/или BRP1.

[000274] В вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы, меланому, рак печени, рак шейки матки, рак желудка, рак матки или рак легких. В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы, меланома, рак печени, рак шейки матки, рак желудка, рак матки или рак легких характеризуется биаллельной мутацией. В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы, меланома, рак печени, рак шейки матки, рак желудка, рак матки или рак легких характеризуется функциональной биаллельной мутацией.

[000275] В вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы

характеризуется мутацией в BRCA2. В дополнительных вариантах реализации мутация в BRCA2 биаллельна.

[000276] В вариантах реализации рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации меланомы характеризуется мутацией в BAP1. В дополнительных вариантах реализации мутация в BAP1 биаллельна.

[000277] В вариантах реализации рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах реализации рак печени характеризуется мутацией в BAP1. В дополнительных вариантах реализации мутация в BAP1 биаллельна.

[000278] В вариантах реализации рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах реализации рак шейки матки характеризуется мутацией в BAP1. В дополнительных вариантах реализации мутация в BAP1 биаллельна.

[000279] В вариантах реализации рак представляет собой рак матки. В некоторых вариантах реализации рак матки характеризуется мутацией в BAP1. В дополнительных вариантах реализации мутация в BAP1 биаллельна. В некоторых вариантах реализации рак матки характеризуется мутацией в ATM. В дополнительных вариантах реализации мутация ATM биаллельна. В некоторых вариантах реализации рак матки характеризуется мутацией в BRCA1/2. В дополнительных вариантах реализации мутация в BRCA1/2 биаллельна.

[000280] В вариантах реализации рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах реализации рак желудка характеризуется мутацией в BAP1. В дополнительных вариантах реализации мутация в BAP1 биаллельна.

Рак яичников.

[000281] Рак яичников начинается, когда здоровые клетки в яичнике изменяются и растут неконтролируемо, образуя массу, называемую опухолью. Опухоль может быть раковой или доброкачественной. Раковая опухоль злокачественная, что означает, что она может расти и распространяться в другие части тела. Доброкачественная опухоль означает, что опухоль может расти, но не будет распространяться. Удаление яичника или части яичника, где локализована опухоль, может излечить нераковую опухоль яичника. Киста яичника, которая образуется на поверхности яичника, отличается от нераковой опухоли и обычно исчезает без лечения. Простая киста яичника нераковая.

Кисты часто возникают во время нормального менструального цикла. Типы рака яичников включают: эпителиальную карциному, герминогенные опухоли или стромальные опухоли.

[000282] Эпителиальные карциномы составляют от 85% до 90% раков яичников. Хотя вначале считали, что рак начинается на поверхности яичника, новые данные свидетельствуют о том, что по меньшей мере некоторые виды рака яичников начинаются в особых клетках в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой небольшие протоки, которые соединяют яичники женщины с ее маткой, которые являются частью репродуктивной системы женщины. У каждой женщины есть две фаллопиевы трубы, по одной с каждой стороны от матки. Раковые клетки, которые образуются в фаллопиевой трубе, могут переместиться на поверхность яичника на раннем этапе. Термин «рак яичников» часто используют для описания эпителиальных типов рака, которые начинаются в яичнике, в фаллопиевой трубе и в выстилке брюшной полости, называемой перитонеальной полостью. Герминогенная опухоль представляет собой необычный тип рака яичников, который развивается в продуцирующих яйцеклетки клетках яичников. Данный тип опухоли наиболее распространен у женщин в возрасте от 10 до 29 лет. Стромальная опухоль представляет собой редкую форму рака яичников, которая развивается в клетках соединительной ткани, удерживающей яичники, которая иногда представляет собой ткань, которая продуцирует женский гормон, называемый эстрогеном. Более 90% стромальных опухолей представляют собой взрослые или детские гранулезоклеточные опухоли. Гранулезоклеточные опухоли могут секретировать эстроген, что приводит к необычному вагинальному кровотечению при постановке диагноза.

[000283] Ожидаемая частота возникновения эпителиального рака яичников у женщин в Соединенных Штатах в 2012 составляла приблизительно 22280 (15500 смертей), и в Европе в 2012 ее оценили как 65538 случаев у пациентов (42704 смерти). В момент постановки диагноза у большинства женщин присутствует распространенное заболевание, которое является причиной высокого уровня смертности. Первичная химиотерапия состоит из химиотерапии на основе таксана или платины или их комбинации. Хотя приблизительно 75% пациентов отвечают на терапию первой линии, у 70% из них, в конечном счете, возникает рецидив в течение от 1 до 3 лет. Существует значительная неудовлетворенная потребность в новом лечении, вследствие высокой

частоты рецидивов, несмотря на изначально высокую частоту ответа. Попытки улучшить стандартную химиотерапию двумя лекарственными средствами (карбоплатин и паклитаксел) путем добавления третьего цитотоксического лекарственного средства (топотекана, гемцитабина или доксила) провалились (du Bois и др., «A phase I and pharmacokinetic study of novel taxane BMS-188797 and cisplatin in patients with advanced solid tumors», *Br. J. Cancer* 94(1): 79–84 (2006); и Pfisterer и др., «Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG», *J. Clin. Oncol.* 24(29): 4699–707 (2006)). Сложной задачей в ближайшем будущем будет выбор пациентов с распространенным раком яичников, которые получают наибольший терапевтический эффект от специфичных направленных агентов в поддерживающей терапии после завершения первой линии. Поддерживающая терапия после достижения ответа на изначальную химиотерапию может представлять собой подход для получения клинического эффекта путем отсрочивания побочных эффектов прогрессирования заболевания, отсрочивания потребности в токсичной химиотерапии и продления общей выживаемости. Тем не менее, на сегодняшний день не существует общепринятого стандарта лечения в рамках поддерживающей терапии рака яичников.

[000284] Отсутствие успешных стратегий лечения привело к тому, что исследователи Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA) всесторонне измерили геномные и эпигеномные отклонения от нормы в клинически аннотированных образцах HGS-OvCa, чтобы определить молекулярные факторы, которые влияют на патофизиологию, влияют на исход и представляют собой терапевтические мишени (TCGA, 2011). Для опухолей яичников характерна недостаточность репарации ДНК, такая как мутации в BRCA. BRCA 1 и 2 изначально идентифицировали как гены-супрессоры опухоли, дефекты в которых были ассоциированы с повышенной частотой возникновения некоторых злокачественных новообразований, включая рак яичников. Недостаточность BRCA была отмечена у 34% раков яичников, в результате комбинации генеративных и спорадических мутаций и гиперметилирования промотора. BRCA играет ключевую роль в репарации ДНК, включая гомологичную рекомбинацию. В данном исследовании оценили, что более половины случаев серозного рака яичников высокой степени злокачественности страдали от нарушений в репарации ДНК. Недостаточность BRCA/недостаточность гомологичной рекомбинации (НГР) в

опухолевых клетках может предоставить возможность терапевтического вмешательства с помощью агентов, которые ингибируют пути репарации ДНК, и использования механизмов синтетической летальности для лечения рака. Исследования привели к предположению, что недостаточность ГР при эпителиальном раке яичников (ЭКЯ) возникает не только вследствие генеративных мутаций в BRCA1 и BRCA2 (Hennessy и др., «Somatic mutations in BRCA 1 and BRCA 2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer», *J. Clin. Oncol.* 28(22): 3570–76 (2010); TCGA, «Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma», *Nature* 474: 609–15 (2011); Byler Dann и др., «BRCA 1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer», *Gynecol. Oncol.* 125(3): 677–82 (2012)). Сеть исследований Атласа генома рака (TCGA) доложила о нарушении по меньшей мере в одном гене пути ГР приблизительно в половине из ~500 ЭКЯ из набора данных.

[000285] Пациенты с чувствительным к платине рецидивирующим раком яичников могут получить терапевтический эффект от способов лечения, описанных в данной заявке. Оба руководства Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO) рекомендуют снова лечить пациентов комбинированной химиотерапией на основе платины, когда рецидив происходит через >6 месяцев после ответа на первоначальную терапию на основе платины. Паклитаксел плюс карбоплатин представляют собой наиболее часто применяемую схему для чувствительных к платине пациентов, у которых произошел рецидив. К сожалению, терапевтический эффект химиотерапии на основе платины уменьшается с течением времени; ВБП и промежутки времени без приема платины, как правило, становятся короче после каждого последующего лечения, причем опухоли, в конечном счете, становятся резистентными или рефрактерными к платине. Более того, пациенты, как правило, не получают более шести (6) курсов химиотерапии на основе платины в ходе лечения вследствие кумулятивной токсичности агентов на основе платины и таксанов. Необходимы новые агенты и способы лечения, чтобы продлить ответ на химиотерапию на основе платины, снизить риск рецидива или смерти и увеличить промежуток времени без приема платины.

[000286] В вариантах реализации пациент с раком яичников, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает рецидивирующим раком яичников (включая рак фаллопиевой трубы и перитонеальный рак). В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000287] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии. В вариантах реализации указанное введение ингибитора PARP (например, нирапариба) приводит к продлению выживаемости без прогрессирования.

[000288] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения страдающего раком пациента, который отвечает на химиотерапию на основе платины (например, проявляет частичный ответ или полный ответ). В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациента, дополнительно содержащего вредную(-ые) или потенциально вредную(-ые) генеративную(-ые) или соматическую(-ие) мутацию(-и) BRCA. В другом варианте реализации у пациента с рецидивирующим раком яичников дополнительно устанавливают отсутствие вредной или потенциально вредной генеративной мутации в BRCA.

[000289] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком яичников (включая рак фаллопиевой трубы и перитонеальный рак), у которых наблюдают полный ответ или частичный ответ после по меньшей мере одного курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком яичников (включая рак фаллопиевой трубы и перитонеальный рак), у которых наблюдают полный ответ или частичный ответ после множества курсов химиотерапии на основе платины (например, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти или по меньшей мере шести курсов химиотерапии на основе платины). В вариантах реализации у пациента наблюдают полный или частичный ответ на самый последний курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации у пациента наблюдают полный или частичный ответ на предпоследний курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации указанное введение ингибитора PARP (например, нирапариба) приводит к продлению выживаемости без прогрессирования. Такое продление выживаемости без прогрессирования может приводить к снижению отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти. В вариантах реализации поддерживающую терапию вводят во время интервала между химиотерапией с целью отсрочить прогрессирование заболевания и последующей интенсивной терапией, которая может привести к проблемам с переносимостью пациентами. В другом варианте реализации у пациента с рецидивирующим раком яичников дополнительно устанавливают недостаточность в

BRCA. В другом варианте реализации у пациента с рецидивирующим раком яичников дополнительно устанавливают отсутствие вредной или потенциально вредной генеративной мутации в BRCA.

[000290] В другом варианте реализации второй подход к борьбе с высокой частотой рецидивов раков яичников состоит в выборе пациентов с распространенным раком яичников, которые получают наибольший терапевтический эффект от специфичных направленных агентов в условиях терапии первой линии или поддерживающей терапии. В вариантах реализации пациент с раком яичников, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает от распространенного рака яичников. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000291] Соответственно, ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве терапии пациентам с распространенным раком яичников, причем указанное введение приводит к увеличению общей выживаемости, и при этом введение осуществляют в качестве лечения (в случае продолжающегося заболевания после 1 – 4 предшествующих линий терапии) или поддерживающей терапии (в случае пациента с ЧО или ПО на предшествующую терапию). В другом варианте реализации у пациентов с распространенным раком яичников дополнительно выявляют дополнительную недостаточность, которая представляет собой недостаточность в BRCA. В другом варианте реализации у пациентов с распространенным раком яичников дополнительно устанавливают отсутствие вредной или потенциально вредной генеративной мутации в BRCA.

[000292] В вариантах реализации пациент с раком яичников, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или

более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает от рецидивирующего или чувствительного к платине рака яичников, рака фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком яичников присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000293] В некоторых вариантах реализации в соответствии с настоящим изобретением предложен способ введения ингибитора PARP (например, нирапариба) пациенту, страдающему рецидивирующим или чувствительным к платине раком яичников, раком фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком, включающий введение нирапариба согласно схеме приема, которая, как определили, позволяет добиться более длительной выживаемости без прогрессирования (например,

схеме приема, описанной в данной заявке). В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования больше у пациентов, получающих ингибитор PARP (например, нирапариб), например, по сравнению с пациентами, не получающими ингибитор PARP (например, нирапариб). В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования больше у пациентов, получающих ингибитор PARP (например, нирапариб), чем у пациентов, получающих альтернативную терапию рака, например, как терапия нирапарибом по сравнению с отличным ингибитором PARP.

Рак молочной железы.

[000294] В вариантах реализации пациент с раком молочной железы, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает раком молочной железы. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком молочной железы присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком молочной железы присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы,

состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, у пациента с раком молочной железы присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000295] Обычно рак молочной железы начинается либо в клетках выделяющих молоко желез, известных как доли, либо в протоках. Реже рак молочной железы может начаться в стромальных тканях. Данные ткани включают жировую и волокнистую соединительные ткани молочной железы. С течением времени клетки рака молочной железы могут проникать в близлежащие ткани, такие как подмышечные лимфатические узлы или легкие, в процессе, известном как метастазирование. Стадия рака молочной железы, размер опухоли и скорость ее роста являются факторами, которые в совокупности определяют предлагаемый тип лечения. Варианты лечения включают хирургическое вмешательство для удаления опухоли, лечение лекарственными средствами, которое включает химиотерапию и гормональную терапию, лучевую терапию и иммунотерапию. Прогноз и показатель выживаемости широко варьируется; показатели относительной пятилетней выживаемости варьируются от 98% до 23% в зависимости от типа рака молочной железы, который возникает. Рак молочной железы (РМЖ) является вторым по распространенности раком в мире, приблизительно 1,7 миллиона новых случаев которого зафиксировано в 2012 г., и пятым по распространенности, вызывающим смерть от рака, причем было зафиксировано приблизительно 521000 смертей. Из данных случаев, приблизительно 15% представляют собой трижды негативный РМЖ, который не экспрессирует рецептор эстрогенов, рецептор прогестерона (PR) или HER2. В некоторых вариантах реализации трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуют как клетки рака молочной железы, которые отрицательны по экспрессии рецептора эстрогенов (<1% клеток), отрицательны по экспрессии рецептора прогестерона (<1% клеток) и отрицательны по HER2.

[000296] В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой распространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы II

стадии, III стадии или IV стадии. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы IV стадии. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

Рак легких.

[000297] В вариантах реализации рак представляет собой рак легких.

[000298] Рак легких является наиболее частой причиной смертности от рака во всем мире и вторым по распространенности раком как среди мужчин, так и среди женщин. Приблизительно 14% всех новых раков представляют собой раки легких. Прогнозируют, что в Соединенных Штатах (США) будет 222500 новых случаев рака легких (116990 среди мужчин и 105510 среди женщин) и 155870 смертей от рака легких (84590 среди мужчин и 71280 среди женщин) в 2017 г.

[000299] Две основные формы рака легких представляют собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легких. НМРЛ представляет собой гетерогенное заболевание, которое включает аденокарциному, крупноклеточную карциному и плоскоклеточную карциному (пкНМРЛ), и составляет приблизительно от 80% до 85% всех раков легких. Плоскоклеточная карцинома легких является причиной от 20% до 30% НМРЛ. Несмотря на достижения в области раннего обнаружения и стандартного лечения, НМРЛ часто диагностируют на распространенной стадии, у него неблагоприятный прогноз, и он является ведущей причиной смертей от рака во всем мире.

[000300] Двойная терапия на основе платины, поддерживающая химиотерапия и антиангиогенные агенты в комбинации с химиотерапией способствовали улучшенным результатам лечения пациентов при распространенном НМРЛ. Было показано, что выявленные некоторые точечные мутации (например, рецептора эпидермального фактора роста [EGFR], BRAF), слитые гены вследствие хромосомных транслокаций (например, киназы анапластической лимфомы [ALK], ROS-1) и амплификации генов (например, фактора мезенхимально-эпителиального перехода [MET]) служат в качестве онкогенных факторов при предоставлении лечения страдающему раком пациенту. См., например, предварительную заявку на патент США № 62/726826. Для большинства пациентов с НМРЛ без онкогенных факторов, на которые можно нацелиться,

химиотерапия первой линии на основе платины до недавних пор была единственным стандартным подходом к лечению.

[000301] В вариантах реализации пациент с раком легких, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает раком легких. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более, или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность в РГР присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000302] В вариантах реализации рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) (например, НМРЛ, который экспрессирует PD-

L1 на высоком уровне или экспрессирует PD-L1 на низком уровне). В вариантах реализации рак легких представляет собой плоскоклеточный НМРЛ.

[000303] В вариантах реализации рак легких является рецидивирующим, как описано в данной заявке (например, рецидивирующий немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)).

[000304] В вариантах реализации рак легких представляет собой распространенный рак легких. В вариантах реализации рак легких представляет собой метастатический рак легких. В вариантах реализации рак легких представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах реализации рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких (МРЛ). В вариантах реализации рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с транслокацией ALK (например, рак легких с известной транслокацией ALK). В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с мутацией EGFR (например, рак легких с известной мутацией EGFR). В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с высокой частотой микросателлитной нестабильности (MSI-H). В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с микросателлитной стабильностью (MSS). В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с мутацией POLE. В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с мутацией POLD. В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ). В вариантах реализации рак легких ассоциирован с недостаточностью репарации посредством гомологичной рекомбинации/недостаточностью гомологичной репарации («НГР») или характеризуется мутацией или делецией гена репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР).

[000305] В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) представляет собой рак III стадии или рак IV стадии. В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) представляет собой рак III стадии. В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) представляет собой рак IV стадии. В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) является местно распространенным. В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) является метастатическим.

[000306] В вариантах реализации субъект с раком легких (например, НМРЛ, таким как распространенный НМРЛ) не проходил лечение рака легких. В вариантах реализации субъект с раком легких (например, НМРЛ, таким как распространенный НМРЛ) не проходил лечение рака легких и ранее не получал ни иммунотерапию (например, терапию против PD-1), ни химиотерапию. В вариантах реализации субъект с раком легких (например, НМРЛ, таким как распространенный НМРЛ) не проходил лечение рака легких и ранее не получал иммунотерапию. В вариантах реализации субъект с раком легких (например, НМРЛ, таким как распространенный НМРЛ) не проходил лечение рака легких и ранее не получал терапию против PD-1 («не получавший PD-1»). В вариантах реализации субъект с раком легких (например, НМРЛ, таким как распространенный НМРЛ) не проходил лечение рака легких и ранее не получал химиотерапию («не получавший химиотерапию»). В вариантах реализации субъект с раком легких (например, НМРЛ, таким как распространенный НМРЛ) не проходил лечение рака легких и ранее не получал химиотерапию, такую как химиотерапия на основе платины или химиотерапия, включающая ингибитор EGFR, ALK, ROS-1 и/или MET.

[000307] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) не экспрессирует PD-L1.

[000308] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) экспрессирует PD-L1 (например, что определяют с помощью анализа, такого как иммуногистохимический (ИГХ) анализ). В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) экспрессирует $\geq 1\%$ PD-L1 (например, что определяют с помощью анализа, такого как иммуногистохимический (ИГХ) анализ). В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) экспрессирует $\geq 50\%$ PD-L1 (например, что определяют с помощью анализа, такого как иммуногистохимический (ИГХ) анализ). В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) представляет собой рак с высоким уровнем PD-L1 (например, рак, который экспрессирует $\geq 50\%$ PD-L1 (например, что определяют с помощью анализа, такого как иммуногистохимический (ИГХ) анализ)).

[000309] В вариантах реализации рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких (МРЛ).

[000310] В вариантах реализации рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), такой как аденокарцинома, крупноклеточная карцинома или плоскоклеточная карцинома (пкНМРЛ). В вариантах реализации НМРЛ представляет собой аденокарциному легких. В вариантах реализации НМРЛ представляет собой крупноклеточную карциному легких. В вариантах реализации НМРЛ представляет собой плоскоклеточную карциному легких (пкНМРЛ).

[000311] В вариантах реализации рак легких представляет собой рак легких с транслокацией ALK (например, НМРЛ с транслокацией ALK). В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ) с обнаруженной транслокацией ALK.

[000312] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) не содержит транслокацию ALK. В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ) без транслокации ALK.

[000313] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) представляет собой рак легких с мутацией EGFR (например, НМРЛ с мутацией EGFR). В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ) с обнаруженной мутацией EGFR.

[000314] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) не содержит мутацию в EGFR. В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ) без мутации EGFR.

[000315] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) представляет собой рак легких с транслокацией ROS-1 (например, НМРЛ с транслокацией ROS-1). В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ) с обнаруженной транслокацией ROS-1.

[000316] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) не содержит транслокацию ROS-1. В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ) без транслокации ROS-1.

[000317] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) характеризуется амплификацией гена (например, фактора мезенхимально-эпителиального перехода (MET)). В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ), характеризуемый амплификацией MET.

[000318] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) характеризуется мутацией EGFR, транслокацией ALK, транслокацией ROS-1 и/или амплификацией гена фактора мезенхимально-эпителиального перехода (MET).

[000319] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) не содержит ни мутацию в EGFR, ни транслокацию ALK, ни транслокацию ROS-1, ни амплификацию гена фактора мезенхимально-эпителиального перехода (MET).

[000320] В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) не характеризуется амплификацией гена. В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ), который не характеризуется амплификацией гена. В вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ (например, распространенный НМРЛ), который не характеризуется амплификацией гена фактора мезенхимально-эпителиального перехода (MET).

[000321] В вариантах реализации субъект не проходил лечение (например, не получал химиотерапию и/или не получал PD-1). В вариантах реализации не проходивший лечение субъект ранее не получал ни химиотерапию (например, химиотерапию, которая представляет собой химиотерапию на основе платины и/или ингибитор любого из EGFR, ALK, ROS-1 и MET), ни предшествующую терапию против PD-1 (например, терапию против PD-1, которая представляет собой ингибитор PD-1 и/или PD-L1/L2). В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) является распространенным. В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) является местно распространенным. В вариантах реализации распространенный рак легких (например, распространенный НМРЛ) является метастатическим. В вариантах реализации рак

легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) экспрессирует PD-L1. В вариантах реализации рак легких (например, НМРЛ, такой как распространенный НМРЛ) экспрессирует на высоком уровне PD-L1 (например, показатель соотношения размера опухоли (TPS) $\geq 50\%$). В вариантах реализации экспрессию PD-L1 определяют, применяя иммуногистохимический (ИГХ) анализ.

[000322] В вариантах реализации рак легких характеризуется недостаточностью в РГР, описанной в данной заявке (например, недостаточностью в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленной недостаточностью в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, рак легких характеризуется недостаточностью в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000323] В вариантах реализации рак легких характеризуется недостаточностью в ATM. В вариантах реализации недостаточность в ATM возникает в результате биаллельной мутации.

Рак поджелудочной железы.

[000324] В вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы.

[000325] Рак поджелудочной железы продолжает вызывать один из наибольших уровней смертности из всех злокачественных новообразований. Каждый год у 28000 пациентов диагностируют рак поджелудочной железы, и большинство из них умрет от данного заболевания. У подавляющего большинства пациентов заболевание диагностируют на распространенной стадии, так как на сегодняшний день не известны опухолевые маркеры, которые позволили бы надежный скрининг рака поджелудочной железы на более ранней, потенциально излечимой стадии. Это представляет особую проблему для пациентов с сильным семейным анамнезом рака поджелудочной железы, у которых может быть в 5 - 7 раз больший риск развития рака поджелудочной железы за время их жизни. Несмотря на некоторые достижения в базовом понимании и

клиническом ведении рака поджелудочной железы, практически все пациенты, у которых будет диагностирован рак поджелудочной железы, умрут от данного заболевания. Высокая смертность от рака поджелудочной железы наблюдается преимущественно вследствие систематической диагностики на распространенной стадии заболевания и отсутствия эффективных способов скрининга.

[000326] Рак поджелудочной железы включает доброкачественную или злокачественную формы рака поджелудочной железы, а также любой конкретный тип рака, возникший из клеток поджелудочной железы. В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой карциному из клеток протоков, ацинарно-клеточную карциному, папиллярную карциному, железисто-плоскоклеточную карциному, недифференцированную карциному, мукоидную карциному, гигантоклеточную карциному, смешанный тип рака поджелудочной железы, мелкоклеточную карциному, цистаденокарциному, неклассифицированный рак поджелудочной железы, панкреатобластому или папиллярно-кистозное новообразование.

[000327] Множество типов рака поджелудочной железы можно подразделить на две основные группы. Подавляющее большинство случаев (приблизительно 95%) составляет рак в части поджелудочной железы, которая продуцирует пищеварительные ферменты, известной как экзокринный компонент. Типы рака, которые возникают в продуцирующей гормоны (эндокринной) ткани поджелудочной железы, могут обладать различными клиническими свойствами, и их называют нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, иногда сокращая до «PanNET». Обе группы встречаются преимущественно (но не исключительно) у людей старше 40 лет, и немного чаще встречаются у мужчин, но некоторые редкие подтипы преимущественно встречаются у женщин или детей.

[000328] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой рак поджелудочной железы экзокринного типа. Типичные раки поджелудочной железы экзокринного типа включают аденокарциному поджелудочной железы, ацинарно-клеточную карциному поджелудочной железы, цистаденокарциномы, панкреатобластому, железисто-плоскоклеточные карциномы, перстневидно-клеточные карциномы, гепатоидные карциномы, коллоидные карциномы, недифференцированные карциномы, недифференцированные карциномы с подобными остеокластам

гигантоцитами, солидную псевдопапиллярную опухоль и мукоидно-кистозные новообразования поджелудочной железы. В вариантах реализации экзокринный рак выбран из железисто-плоскоклеточных карцином, перстневидно-клеточных карцином, гепатоидных карцином, коллоидных карцином, недифференцированных карцином и недифференцированных карцином с подобными остеокластам гигантоцитами.

[000329] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой карциному из клеток протоков, ацинарно-клеточную карциному, папиллярную карциному, железисто-плоскоклеточную карциному, недифференцированную карциному, мукоидную карциному, гигантоклеточную карциному, смешанный тип рака поджелудочной железы, мелкоклеточную карциному, цистаденокарциному, неклассифицированные типы рака поджелудочной железы, панкреатобластому, папиллярно-кистозное новообразование или тому подобный рак, или их комбинацию.

[000330] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы (в вариантах данного названия могут добавлять «инвазивная» и «протоковая»), которая составляет приблизительно 85% экзокринных раков поджелудочной железы. Почти все из них начинаются в протоках поджелудочной железы, как протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC). Приблизительно 60 – 70% аденокарцином возникает в голове поджелудочной железы.

[000331] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой ацинарно-клеточную карциному поджелудочной железы, которая возникает в кластерах клеток, которые продуцируют данные ферменты, и составляет 5% экзокринных раков поджелудочной железы.

[000332] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой цистаденокарциному, которая является причиной 1% раков поджелудочной железы.

[000333] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой панкреатобластому.

[000334] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой солидную псевдопапиллярную опухоль.

[000335] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой мукоидно-кистозное новообразование поджелудочной железы.

[000336] В вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой рак поджелудочной железы нейроэндокринного типа. Примеры раков поджелудочной железы нейроэндокринного типа включают карциномы из островковых клеток (например, инсулиному, гастриному, ВИПому, глюкагоному, соматостатиному, ППому, АКТГому, КРГому, кальцитонину, ГРРГому, ГРФому, опухоль, секретирующую пептид, родственный паратиреоидному гормону).

[000337] В вариантах реализации пациент с раком поджелудочной железы представляет собой человека. В вариантах реализации пациент с раком поджелудочной железы представляет собой мужчину. В вариантах реализации пациент с раком поджелудочной железы представляет собой женщину (например, молодую женщину). В вариантах реализации пациент с раком поджелудочной железы представляет собой ребенка.

[000338] В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой метастатический рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы представляет собой распространенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы II стадии, III стадии или IV стадии.

[000339] В вариантах реализации рак поджелудочной железы характеризуется недостаточностью в РГР, описанной в данной заявке (например, недостаточностью в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленной недостаточностью в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, рак поджелудочной железы характеризуется недостаточностью в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000340] В вариантах реализации рак поджелудочной железы характеризуется недостаточностью в BRCA1/2. В вариантах реализации рак поджелудочной железы

характеризуется недостаточностью в BRCA1. В вариантах реализации недостаточность в BRCA1 возникает в результате моноаллельной мутации. В вариантах реализации недостаточность в BRCA1 возникает в результате биаллельной мутации или функциональной биаллельной мутации. В вариантах реализации рак поджелудочной железы характеризуется недостаточностью в BRCA2. В вариантах реализации недостаточность в BRCA2 возникает в результате моноаллельной мутации. В вариантах реализации недостаточность в BRCA2 возникает в результате биаллельной мутации или функциональной биаллельной мутации.

Рецидивирующие типы рака.

[000341] В вариантах реализации страдающий раком пациент, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает рецидивирующим раком. В качестве альтернативы или дополнения, у страдающего раком пациента присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR,

BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000342] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии.

[000343] В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии пациенту с рецидивирующим раком. В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) приводит к продлению выживаемости без прогрессирования. В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациентов с рецидивирующим раком. В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациентов с установленной дополнительной недостаточностью, которая представляет собой вредную(-ые) или предположительно вредную(-ые) генеративную(-ые) или соматическую(-ие) мутацию(-и) в BRCA.

[000344] В вариантах реализации пациент с рецидивирующим раком прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают ответ (например, частичный или полный ответ) на химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации пациент с рецидивирующим раком прошел по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации рак чувствителен к платине. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают полный ответ на самую последнюю химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают частичный ответ на самую последнюю химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают полный ответ на предпоследнюю химиотерапию на основе платины. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают частичный ответ на предпоследнюю химиотерапию на основе платины.

[000345] В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком

яичников (включая рак фаллопиевой трубы и перитонеальный рак). В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) приводит к продлению выживаемости без прогрессирования. В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациентов с рецидивирующим раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком, причем у пациента наблюдают ответ на химиотерапию на основе платины. В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациентов с установленной дополнительной недостаточностью, которая представляет собой вредную(-ые) или предположительно вредную(-ые) генеративную(-ые) или соматическую(-ие) мутацию(-и) в BRCA. В вариантах реализации у страдающего раком пациента наблюдают ответ на химиотерапию на основе платины.

[000346] Такое продление выживаемости без прогрессирования может приводить к снижению отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти. Поддерживающую терапию вводят во время интервала между прекращением первоначальной терапии с целью отсрочить прогрессирование заболевания и последующей интенсивной терапией, которая может привести к проблемам с переносимостью пациентами. В другом варианте реализации у пациентов с рецидивирующим раком яичников дополнительно устанавливают недостаточность в BRCA. В другом варианте реализации у пациентов с рецидивирующим раком яичников дополнительно устанавливают отсутствие вредной или потенциально вредной генеративной мутации в BRCA.

[000347] В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком яичников (включая рак фаллопиевой трубы и перитонеальный рак), у которых наблюдают полный ответ или частичный ответ после по меньшей мере одного курса химиотерапии на основе платины. В одном варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком яичников (включая рак фаллопиевой трубы и перитонеальный рак), у которых наблюдают полный ответ или частичный ответ после множества курсов химиотерапией на основе платины (например, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти или по меньшей мере шести

курсов химиотерапией на основе платины). В вариантах реализации у пациента наблюдают полный или частичный ответ на самый последний курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации у пациента наблюдают полный или частичный ответ на предпоследний курс химиотерапии на основе платины. В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) приводит к продлению выживаемости без прогрессирования. Такое продление выживаемости без прогрессирования может приводить к снижению отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти. Поддерживающую терапию вводят во время интервала между курсами химиотерапии с целью отсрочить прогрессирование заболевания и последующей интенсивной терапией, которая может представлять проблему с переносимостью для пациентов. В другом варианте реализации у пациентов с рецидивирующим раком яичников дополнительно выявляют дополнительную недостаточность, которая представляет собой недостаточность в BRCA. В другом варианте реализации у пациентов с рецидивирующим раком яичников дополнительно устанавливают отсутствие вредной или потенциально вредной генеративной мутации в BRCA.

[000348] В вариантах реализации страдающий раком пациент, имеющий недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2), страдает от рецидивирующего или чувствительного к платине рака яичников, рака фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака. В качестве альтернативы или дополнения, у страдающего раком пациента присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000349] В некоторых вариантах реализации в соответствии с настоящим изобретением предложен способ введения нирапариба пациенту, страдающему рецидивирующим или чувствительным к платине раком яичников, раком фаллопиевых

труб или первичным перитонеальным раком, включающий введение ингибитора PARP (например, нирапариба). В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят согласно схеме приема, которая, как определили, позволяет добиться более длительной выживаемости без прогрессирования. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования больше у пациентов, получающих нирапариб, например, по сравнению с пациентами, не получающими нирапариб. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования больше у пациентов, получающих нирапариб, чем у пациентов, получающих альтернативную терапию рака, например, такую как терапия отличным ингибитором PARP.

PD-L1-отрицательный рак.

[000350] В некоторых аспектах и в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак является PD-L1-отрицательным. Специалист в данной области техники поймет, что если у субъекта PD-L1-отрицательный рак, то это означает, что экспрессия PD-L1 снижена или отсутствует в клетке рака у субъекта. Экспрессию PD-L1 можно измерить с помощью любого способа, известного специалисту в данной области техники. Например, экспрессию PD-L1 можно измерить с помощью иммуногистохимии (ИГХ), применяя PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Карпинтерия, Калифорния, США). В некоторых вариантах реализации рак является PD-L1-отрицательным, если экспрессия в раковых клетках по сравнению с иммунными клетками, определенная с помощью ИГХ, составляет 1% или менее.

Более длительная выживаемость без прогрессирования.

[000351] В вариантах реализации способы, описанные в данной заявке, включают введение ингибитора PARP (например, нирапариба) согласно схеме приема, которая, как определили, позволяет добиться более длительной выживаемости без прогрессирования у страдающего раком пациента, имеющего недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D,

RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2). В качестве альтернативы или дополнения, у страдающего раком пациента присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более, или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000352] В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования больше у пациентов, получающих ингибитор PARP (например, нирапариб), например, по сравнению с пациентами, не получающими ингибитор PARP (например, нирапариб). В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования больше у пациентов, получающих ингибитор PARP (например, нирапариб), чем у пациентов, получающих альтернативную терапию рака (например, у пациентов, получающих нирапариб, выживаемость без прогрессирования превосходит таковую у пациентов, получающих терапию отличным ингибитором PARP). В вариантах реализации у пациента присутствует рецидивирующий или чувствительный к платине рак яичников, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак. В вариантах реализации у пациента присутствует серозный рак яичников высокой степени злокачественности или рак яичников высокой степени злокачественности с преимущественно серозной

гистологией. В вариантах реализации у пациента присутствует немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

[000353] В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 10 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 11 месяцев. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 15 месяцев. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 21 месяц. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 24 месяца. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 27 месяцев. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 33 месяца. В некоторых вариантах реализации выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 36 месяцев.

[000354] В некоторых вариантах реализации указанные способы продлевают выживаемость без прогрессирования по сравнению с контролем.

[000355] В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие генеративной мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно выявляют отрицательный статус по BRCA1/2. В вариантах реализации генеративную мутацию в BRCA1 или BRCA2 не обнаруживают в образце из пациента. В вариантах реализации в популяции субъектов выявляют немутированный BRCA1/2: «BRCA1ДТ» или «BRCA2ДТ».

[000356] В вариантах реализации в популяции субъектов присутствует мутация в BRCA. В некоторых вариантах реализации у пациента также присутствует по меньшей мере (i) генеративная мутация в BRCA1 или BRCA2 или (ii) спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой генеративную мутацию в BRCA (гBRCAмут). В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой соматическую (или спорадическую) мутацию в BRCA (сBRCAмут).

[000357] В некоторых вариантах реализации у пациента также присутствует генеративная мутация в BRCA1 и/или BRCA2 (гBRCAмут). В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 10 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 11 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 15 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 21 месяц. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 24 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 27 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 33 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 36 месяцев.

[000358] В некоторых вариантах реализации у пациента выявляют отсутствие мутации в BRCA1 и/или BRCA2 (BRCAДТ). В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 3 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах

реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 10 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 11 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 15 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 21 месяц. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 24 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 27 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 33 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 36 месяцев.

Отношения рисков.

[000359] В вариантах реализации способы, описанные в данной заявке, включают введение ингибитора PARP (например, нирапариба) в соответствии со схемой приема, которая, как определили, позволяет добиться отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти у страдающего раком пациента, имеющего недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2). В качестве альтернативы или дополнения, у страдающего

раком пациента присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000360] В некоторых вариантах реализации отношение рисков улучшается у пациентов, получающих ингибитор PARP (например, нирапариб), например, по сравнению с пациентами, не получающими ингибитор PARP (например, нирапариб). В некоторых вариантах реализации отношение рисков улучшается у пациентов, получающих нирапариб, по сравнению с пациентами, получающими альтернативную терапию рака (например, у пациентов, получающих нирапариб, выживаемость без прогрессирования превосходит таковую у пациентов, получающих терапию отличным ингибитором PARP). В вариантах реализации у пациента присутствует рецидивирующий или чувствительный к платине рак яичников, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак. В вариантах реализации у пациента присутствует серозный рак яичников высокой степени злокачественности или рак яичников высокой степени злокачественности с преимущественно серозной гистологией. В вариантах реализации у пациента присутствует немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

[000361] В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания составляет приблизительно 0,3. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания составляет приблизительно 0,4. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания составляет приблизительно 0,45. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания составляет приблизительно 0,5. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания меньше, чем приблизительно 0,5. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания меньше, чем приблизительно 0,45. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания меньше, чем приблизительно 0,4. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания меньше, чем приблизительно 0,35. В некоторых вариантах реализации отношение рисков прогрессирования заболевания меньше, чем приблизительно 0,3.

[000362] В некоторых вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере (i) генеративная мутация в BRCA1 или BRCA2 или (ii) спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают

отсутствие генеративной мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно выявляют отрицательный статус по BRCA1/2. В вариантах реализации генеративную мутацию в BRCA1 или BRCA2 не обнаруживают в образце из пациента. В вариантах реализации в популяции субъектов присутствует мутация в BRCA. В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой генеративную мутацию в BRCA (гBRCAмут). В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой соматическую (или спорадическую) мутацию в BRCA (сBRCAмут). В вариантах реализации в популяции субъектов положительный статус недостаточности гомологичной рекомбинации. В вариантах реализации в популяции субъектов выявляют немутированный BRCA1/2: «BRCA1ДТ» или «BRCA2ДТ».

[000363] В некоторых вариантах реализации указанные способы уменьшают отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем.

[000364] В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие генеративной мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно выявляют отрицательный статус по BRCA1/2. В вариантах реализации генеративную мутацию в BRCA1 или BRCA2 не обнаруживают в образце из пациента. В вариантах реализации в популяции субъектов выявляют немутированный BRCA1/2: «BRCA1ДТ» или «BRCA2ДТ».

[000365] В вариантах реализации в популяции субъектов присутствует мутация в BRCA. В некоторых вариантах реализации у пациента также присутствует по меньшей мере (i) генеративная мутация в BRCA1 или BRCA2 или (ii) спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой генеративную мутацию в BRCA (гBRCAмут). В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой соматическую (или спорадическую) мутацию в BRCA (сBRCAмут).

[000366] В некоторых вариантах реализации у пациента также присутствует генеративная мутация в BRCA1 и/или BRCA2 (гBRCAмут). В некоторых вариантах

реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 21 месяц. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 24 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 27 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 33 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 36 месяцев.

Более длительная общая выживаемость.

[000368] В вариантах реализации способы, описанные в данной заявке, включают введение ингибитора PARP (например, нирапариба) в соответствии со схемой приема, которая, как определили, позволяет добиться более длительной общей выживаемости у страдающего раком пациента, имеющего недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2). В качестве альтернативы или дополнения, у страдающего раком пациента присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах PGP присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000369] В некоторых вариантах реализации более длительная общая выживаемость больше у пациентов, получающих ингибитор PARP (например, нирапариб), например, по сравнению с пациентами, не получающими ингибитор PARP (например, нирапариб). В некоторых вариантах реализации более длительная общая выживаемость больше у пациентов, получающих нирапариб, чем у пациентов, получающих альтернативную терапию рака (например, у пациентов, получающих нирапариб, выживаемость без прогрессирования превосходит таковую у пациентов, получающих терапию отличным ингибитором PARP). В вариантах реализации у пациента присутствует рецидивирующий или чувствительный к платине рак яичников, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак. В вариантах реализации у пациента присутствует серозный рак яичников высокой степени злокачественности или рак яичников высокой степени злокачественности с преимущественно серозной гистологией. В вариантах реализации у пациента присутствует немелкоклеточный рак легких (HMPЛ).

[000370] В некоторых вариантах реализации у пациента присутствует по меньшей мере (i) генеративная мутация в BRCA1 или BRCA2 или (ii) спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие генеративной мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно выявляют отрицательный статус по BRCA1/2. В вариантах реализации генеративную мутацию в BRCA1 или BRCA2 не обнаруживают в образце из пациента. В вариантах реализации в популяции субъектов присутствует мутация в BRCA. В вариантах реализации мутация

в BRCA представляет собой генеративную мутацию в BRCA (гBRCAмут). В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой соматическую (или спорадическую) мутацию в BRCA (сBRCAмут). В вариантах реализации в популяции субъектов положительный статус недостаточности гомологичной рекомбинации. В вариантах реализации в популяции субъектов выявляют немутированный BRCA1/2: «BRCA1ДТ» или «BRCA2ДТ».

[000371] В некоторых вариантах реализации указанные способы продлевают общую выживаемость по сравнению с контролем.

[000372] В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие генеративной мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно устанавливают отсутствие спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации у пациента дополнительно выявляют отрицательный статус по BRCA1/2. В вариантах реализации генеративную мутацию в BRCA1 или BRCA2 не обнаруживают в образце из пациента. В вариантах реализации в популяции субъектов выявляют немутированный BRCA1/2: «BRCA1ДТ» или «BRCA2ДТ».

[000373] В вариантах реализации в популяции субъектов присутствует мутация в BRCA. В некоторых вариантах реализации у пациента также присутствует по меньшей мере (i) генеративная мутация в BRCA1 или BRCA2 или (ii) спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2. В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой генеративную мутацию в BRCA (гBRCAмут). В вариантах реализации мутация в BRCA представляет собой соматическую (или спорадическую) мутацию в BRCA (сBRCAмут).

[000374] В некоторых вариантах реализации у пациента также присутствует генеративная мутация в BRCA1 и/или BRCA2 (гBRCAмут). В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 10 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 11 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без

прогрессирования составляет по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 33 месяца. В некоторых вариантах реализации более длительная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 36 месяцев.

Дополнительные признаки.

[000376] В некоторых вариантах реализации в способах, описанных в данной заявке, добиваются частоты общего ответа, составляющей по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах реализации в способах, описанных в данной заявке, добиваются улучшенной выживаемости без прогрессирования 2 по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации в способах, описанных в данной заявке, добиваются улучшенного свободного от химиотерапии интервала времени по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации в способах, описанных в данной заявке, добиваются улучшенного интервала времени до первой последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации в способах, описанных в данной заявке, добиваются улучшенного интервала времени до второй последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации определили, что способы, описанные в данной заявке, не оказывают неблагоприятного эффекта на качество жизни, что определили с помощью FOSI (функциональной оценки терапии рака - индекса выраженности симптомов рака яичников) и/или EQ-5D-5L (европейского опросника оценки качества жизни по 5 категориям и 5 уровням). В некоторых вариантах реализации определили, что способы, описанные в данной заявке, не влияют на эффективность последующего лечения другим терапевтическим агентом (например, химиотерапевтическим агентом, таким как агент на основе платины, включая, но не ограничиваясь перечисленными: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин или сатраплатин; или ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, агент, который ингибирует передачу сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибирует белок 3, содержащий Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) или Т-клеточный иммунорецептор с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT)).

Измерение ответа опухоли.

[000377] Ответ опухоли можно измерить, например, в соответствии с руководством RECIST версии 1.1. Данное руководство предложено Е.А. Eisenhauer, и др., «New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)», *Eur. J. of Cancer*, 45: 228–47 (2009), и полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Руководство требует сначала оценить общую опухолевую нагрузку на момент включения в исследование, которую используют для сравнения с ней последующих измерений. Опухоли можно измерить путем применения любой системы визуализации, известной в данной области техники, например, с помощью компьютерной томографии (КТ-сканирования) или рентгена. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) можно применять, например, когда КТ противопоказана или для визуализации головного мозга. В некоторых вариантах реализации КТ-визуализация является предпочтительной методикой визуализации. В некоторых вариантах реализации для пациента используют одну и ту же методику визуализации на протяжении всего исследования. Измеримое заболевание определяют по присутствию по меньшей мере одного измеримого очага. В исследованиях, в которых первичной конечной точкой является прогрессирование опухоли (либо время, прошедшее до прогрессирования, либо соотношение с прогрессированием на определенную дату), в протоколе должно быть указано, ограничено ли включение в исследование пациентами с измеримым заболеванием, или пациенты только с неизмеримым заболеванием также подходят для участия в исследовании.

[000378] В некоторых вариантах реализации измеримое заболевание определяют по присутствию по меньшей мере одного измеримого очага. Если на момент включения в исследование присутствует более одного измеримого очага, все очаги до всего максимум пяти очагов (и максимум двух очагов на орган), типичных для всех вовлеченных органов, следует идентифицировать как целевые очаги, и их будут регистрировать и измерять на момент включения в исследование (это означает, что в случаях, когда у пациентов вовлечен только один или два органа, будут регистрировать максимум два и четыре очага, соответственно).

[000379] Целевые очаги следует выбирать на основании их размера (очаги с наибольшим диаметром), они должны быть типичными для всех вовлеченных органов, но дополнительно должны поддаваться воспроизводимым повторным измерениям.

[000380] Лимфатические узлы заслуживают особого упоминания, поскольку они представляют собой нормальные анатомические структуры, которые можно увидеть с помощью визуализации, даже если они не охвачены опухолью. Патологические лимфоузлы, которые определяют как измеримые, и которые могут быть идентифицированы как целевые очаги, должны удовлетворять критериям размера по короткой оси ≥ 15 мм при КТ-сканировании. Только короткую ось данных лимфоузлов будут включать в исходную сумму. Короткая ось лимфоузла представляет собой диаметр, обычно используемый рентгенологами для оценки того, поражен ли лимфоузел солидной опухолью. Размер узлов обычно указывают как два измерения на плоскости, на которой получено изображение (при КТ-сканировании это почти всегда аксиальная плоскость; при МРТ плоскость сканирования может быть аксиальной, сагиттальной или коронарной). Наименьший из данных размеров представляет собой короткую ось.

[000381] Например, абдоминальный лимфоузел, который описан как имеющий короткую ось 20 мм, относится к злокачественным, измеримым лимфоузлам. В данном примере 20 мм следует зарегистрировать как размер лимфоузла. Все другие патологические узлы (с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует считать нецелевыми очагами. Лимфоузлы, у которых короткая ось < 10 мм, считают непатологическими, и их не следует регистрировать или наблюдать.

[000382] Сумму диаметров (наибольших для узловых очагов, коротких осей для узловых очагов) всех целевых очагов будут рассчитывать и регистрировать как исходную сумму диаметров. Если в сумму нужно включить лимфатические узлы, то, как отмечено выше, к сумме добавляют только короткую ось. Исходную сумму диаметров будут использовать в качестве опорной величины для дальнейшего описания какой-либо объективной регрессии опухоли в измеримых размерах заболевания.

[000383] Все другие очаги (или места заболевания), включая патологические лимфатические узлы, следует идентифицировать как нецелевые очаги и следует также зарегистрировать на момент включения в исследование. Измерения не требуются, и данные очаги следует регистрировать как «присутствует», «отсутствует» или, в редких случаях, «явно прогрессирует». Кроме того, можно зарегистрировать множество нецелевых очагов в одном и том же органе как один объект в Индивидуальной регистрационной карте (например, «множество увеличенных тазовых лимфатических узлов» или «множество метастазов в печень»).

[000384] В некоторых вариантах реализации первую за период исследования визуализационную оценку следует осуществить через 9 недель (63 дня $\pm$ 7 дней) от даты введения первой дозы исследуемого лечения. В некоторых вариантах реализации, в случае прогрессирующего заболевания (ПЗ), потребуется подтверждающая визуализация через 4 недели (91 день $\pm$ 7 дней).

[000385] В некоторых вариантах реализации последующую визуализацию следует осуществлять раз в 9 недель (63 дня $\pm$ 7 дней) или чаще при наличии клинических показаний в момент подозрения прогрессирования заболевания.

[000386] В некоторых вариантах реализации после 1 года рентгенографических оценок пациентам будут проводить визуализацию раз в 12 недель (84 дня $\pm$ 7 дней).

[000387] В некоторых вариантах реализации визуализацию будут продолжать проводить до одного из следующих событий: начало нового лечения рака, пациент отзывает информированное согласие, пациент умирает или было достигнуто окончание исследования.

[000388] В некоторых вариантах реализации пациенты, которые досрочно завершают исследуемое лечение по причинам, отличным от ПЗ, будут продолжать визуализационные исследования после лечения для последующего наблюдения статуса заболевания раз в 9 недель (63 дня $\pm$ 7 дней) в зависимости от продолжительности лечения в рамках исследования до: прогрессирования заболевания, начала нового лечения пациента вне данного исследования, отзыва информированного согласия пациентом, утраты связи с пациентом для последующего наблюдения, смерти пациента или достижения окончания исследования.

[000389] В некоторых вариантах реализации также будут использовать руководства irRECIST в случаях прогрессирования заболевания для учета уникальных особенностей опухоли, наблюдаемых во время лечения пембролизумабом, и для оценки продолжения лечения клинически стабильных пациентов до подтверждения прогрессирования. В некоторых вариантах реализации RECIST версии 1.1 адаптируют, чтобы оно включало данные особые руководства, так как использование RECIST версии 1.1 отдельно в иммунотерапевтических клинических испытаниях будет приводить к слишком раннему установлению прогрессирующего заболевания (ПЗ). Агенты на основе антител, которые ингибируют передачу сигналов PD-1 (например,

пембролизумаб), могут вызывать противоопухолевые эффекты путем усиления эндогенных специфичных иммунных ответов против рака. Характер ответа при данном типе подхода имеет тенденцию выходить за рамки обычного времени ответов, наблюдаемых для цитотоксических агентов, и может проявляться клиническим ответом после начального увеличения опухолевой нагрузки или появления новых очагов.

[000390] Следовательно, в некоторых вариантах реализации, если при повторной визуализации выявили $<20\%$ увеличение опухолевой нагрузки по сравнению с (1) надиром, стабильностью или улучшением ранее указанного нового очага (если его идентифицировали как причину исходного ПЗ), и (2) стабильностью/улучшением нецелевого заболевания (если его идентифицировали как причину исходного ПЗ), лечение можно продолжить или возобновить, и следующую визуализацию следует провести согласно указанному выше графику протокола через 9 недель ($63 \text{ дня} \pm 7 \text{ дней}$), или если прошел один год с начала лечения (получения первого рентгенографического изображения), через 12 недель ($84 \text{ дня} \pm 7 \text{ дней}$).

[000391] В некоторых вариантах реализации, включающих оба руководства RECIST версии 1.1 плюс irRESIST версии 1.1, пациентов выведут из исследования, если повторная визуализация подтвердит ПЗ вследствие любой из следующих находок: опухолевая нагрузка остается $\geq 20\%$ и наблюдают абсолютное увеличение размера опухоли по сравнению с надиром по меньшей мере на 5 мм, усугубилось нецелевое заболевание, которое привело к исходному ПЗ, усугубился новый очаг, который привел к исходному ПЗ, появились дополнительные новые очаги с момента последней оценки, наблюдается дополнительное новое прогрессирование нецелевого очага с момента последней оценки.

[000392] В некоторых вариантах реализации, включающих оба руководства RECIST версии 1.1 плюс irRESIST версии 1.1, пациенты могут оставаться на терапии пембролизумабом, пока ждут подтверждения ПЗ, если они клинически стабильны, что означает, что у пациента отсутствуют признаки и симптомы, указывающие на клинически значимое прогрессирование заболевания, включая ухудшение результатов лабораторных анализов, у пациента не снизился статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (от 0 = бессимптомный до 5 = смерть), у пациента отсутствует быстрое прогрессирование заболевания, и у пациента отсутствует прогрессирующая опухоль в важных анатомических областях. У пациентов,

получающих иммунотерапию, может наблюдаться временное внезапное обострение опухоли в первые несколько месяцев лечения, но с последующим ответом заболевания. Таким образом, лучше всего продолжать лечение пациентов, пока ждут подтверждения ПЗ, если возможно.

[000393] В некоторых вариантах реализации первичной конечной точкой эффективности в данном исследовании является частота объективных ответов (ЧОО), которую определяют как процент пациентов, достигших ПО или ЧО по оценке согласно RECIST версии 1.1. ЧОО согласно irRESIST также будут оценивать как вторичную конечную точку. Оценку опухоли после начала дополнительной противораковой терапии исключили для оценки лучшего общего ответа.

[000394] В некоторых вариантах реализации в качестве вторичной конечной точки будут оценивать продолжительность ответа (ППО). В некоторых вариантах реализации ППО определяют как время, прошедшее от первого протоколирования ПО или ЧО согласно руководству RESIST версии 1.1, до (1) момента времени первого протоколирования прогрессирования заболевания согласно RESIST версии 1.1 и до (2) момента времени первого протоколирования прогрессирования заболевания согласно irRESIST. В некоторых вариантах реализации дата прогрессирования на основании RESIST версии 1.1 или irRESIST может быть переписана у пациентов с раком яичников (РЯ), если клинические критерии указывают на раннее прогрессирование, по решению экспертного комитета.

[000395] В некоторых вариантах реализации в качестве вторичной конечной точки будут оценивать частоту контроля заболевания (ЧКЗ), которую определяют, как процент пациентов, достигших ПО, ЧО или СЗ, что оценивают согласно RESIST версии 1.1 и irRESIST.

[000396] В некоторых вариантах реализации в качестве вторичной конечной точки будут оценивать выживаемость без прогрессирования (ВБП), которую определяют как время, прошедшее от включения в исследование до наиболее ранней даты оценки прогрессирования или смерти от любой причины в отсутствие прогрессирования на основании (1) момента времени первого протоколирования прогрессирования заболевания согласно RESIST версии 1.1 и (2) момента времени первого протоколирования прогрессирования заболевания согласно irRESIST. В некоторых

вариантах реализации дата прогрессирования на основании RESIST версии 1.1 или irRESIST может быть переписана у пациентов с РЯ, если клинические критерии указывают на раннее прогрессирование, по решению экспертного комитета.

[000397] В некоторых вариантах реализации в качестве вторичной конечной точки будут оценивать общую выживаемость (ОВ), которую определяют как время, прошедшее от даты введения первой дозы исследуемого лечения до даты смерти от любой причины. В ходе данной оценки также будут собирать данные о новых злокачественных новообразованиях.

[000398] В некоторых вариантах реализации опухолевые маркеры (CA-125) не будут использовать для определения объективных ответов или прогрессирования заболевания, но их можно использовать для принятия клинических решений.

[000399] В некоторых вариантах реализации клинические критерии GCIG будут использовать для ведения пациентов с РЯ с клиническими явлениями (например, кишечная непроходимость, обусловленная нирапарибом) без рентгенографического подтверждения прогрессирования заболевания.

Дозировка и схемы приема.

[000400] В данной заявке описано, что предложенные способы включают введение ингибитора PARP, такого как нирапариб, страдающему раком пациенту, имеющему недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР, описанную в данной заявке (например, установленную недостаточность в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно установленную недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2). В качестве альтернативы или дополнения, у страдающего раком пациента присутствует недостаточность в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей

из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1. В вариантах реализации недостаточность в отличных от BRCA1/2 генах РГР присутствует в одном или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более генах, двенадцати или более, тринадцати или более, или четырнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2, и необязательно недостаточность присутствует в BRCA1 и/или BRCA2. В качестве альтернативы или дополнения, недостаточность присутствует в одном или более из генов TP3 и/или RB1.

[000401] В вариантах реализации введение осуществляют в соответствии со схемой приема, которая позволяет добиться любого одного или комбинации результатов: более длительной выживаемости без прогрессирования; снижения отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти и/или более длительной общей выживаемости или положительной частоты общего ответа (например, со схемой приема, описанной в данной заявке).

[000402] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят пациенту или популяции субъектов, которые проявили ответ на предшествующую терапию. В вариантах реализации указанный пациент или популяция субъектов проявили ответ на предшествующую терапию химиотерапевтическим агентом. В вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент на основе платины.

[000403] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в качестве поддерживающей терапии после полного или частичного ответа на по меньшей мере одну терапию на основе платины или по меньшей мере две терапии на основе платины. В вариантах реализации терапия на основе платины включает введение нуждающемуся в этом пациенту агента на основе платины, выбранного из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, неаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина. В вариантах реализации ответ на самый последний режим химиотерапии на основе платины представляет собой полный

ответ. В вариантах реализации ответ на самый последний режим химиотерапии на основе платины представляет собой частичный ответ. В вариантах реализации ответ на предпоследний режим химиотерапии на основе платины представляет собой полный ответ. В некоторых вариантах реализации ответ на предпоследний режим химиотерапии на основе платины представляет собой частичный ответ.

[000404] В вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой нирапариб. В вариантах реализации пациенту вводят дозу, эквивалентную приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг или приблизительно 500 мг нирапариба, или его соли или производного (например, дозу, эквивалентную приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба). В вариантах реализации введенный нирапариб включает моногидрат тозилата нирапариба. В вариантах реализации введенный нирапариб вводят в виде моногидрата тозилата нирапариба.

[000405] В вариантах реализации нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В вариантах реализации нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба). В вариантах реализации нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба).

[000406] В вариантах реализации введенное количество нирапариба составляет приблизительно 300 мг нирапариба (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, эквивалентное приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение 300 мг нирапариба один раз в день (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как

моногидрат тозилата нирапариба, эквивалентное приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба, один раз в день).

[000407] В некоторых вариантах реализации введенное количество нирапариба составляет приблизительно 200 мг нирапариба (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, эквивалентное приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение 200 мг нирапариба один раз в день (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, эквивалентное приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба, один раз в день).

[000408] В некоторых вариантах реализации введенное количество нирапариба составляет приблизительно 100 мг нирапариба (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, эквивалентное приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение 100 мг нирапариба один раз в день (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, эквивалентное приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба, один раз в день).

[000409] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере один 21-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество 21-дневных курсов. В некоторых вариантах реализации схема приема включает один 21-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает два 21-дневных курса. В некоторых вариантах реализации схема приема включает три 21-дневных курса. В некоторых вариантах реализации схема приема включает непрерывные 21-дневные курсы. В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение эффективной дозы ингибитора PARP, такого как нирапариб, ежедневно до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы по меньшей мере приблизительно 100, 200 или 300 мг нирапариба в день, которую вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность (например, дозы фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата

нирапариба, в количестве, эквивалентном по меньшей мере приблизительно 100, 200 или 300 мг свободного основания нирапариба, или дозы фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, в количестве, эквивалентном приблизительно 100, 200 или 300 мг свободного основания нирапариба).

[000410] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере один 28-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество 28-дневных курсов. В некоторых вариантах реализации схема приема включает один 28-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает два 28-дневных курса. В некоторых вариантах реализации схема приема включает три 28-дневных курса. В некоторых вариантах реализации схема приема включает непрерывные 28-дневные курсы. В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение эффективной дозы ингибитора PARP, такого как нирапариб, ежедневно до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы по меньшей мере 100, 200 или 300 мг нирапариба в день, которую вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность (например, дозы фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, в количестве, эквивалентном по меньшей мере приблизительно 100, 200 или 300 мг свободного основания нирапариба, или дозы фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба, в количестве, эквивалентном приблизительно 100, 200 или 300 мг свободного основания нирапариба).

[000411] В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в рамках схемы приема, которая, как определили, позволяет добиться i) более длительной выживаемости без прогрессирования по сравнению с контролем, ii) снижения отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем, iii) более длительной общей выживаемости по сравнению с контролем, или iv) частоты общего ответа, равной по меньшей мере 30%. В вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы (например, ежедневное пероральное введение дозы) нирапариба (например, ежедневное пероральное введение дозы фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата

нирапариба, в количестве, эквивалентном приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба).

[000412] В некоторых вариантах реализации указанные способы продлевают выживаемость без прогрессирования по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации указанные способы уменьшают отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации указанные способы продлевают общую выживаемость по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации указанные способы позволяют добиться частоты общего ответа, равной по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах реализации указанные способы позволяют добиться улучшенной выживаемости без прогрессирования 2 по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации указанные способы позволяют добиться улучшенного свободного от химиотерапии интервала времени по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации указанные способы позволяют добиться улучшенного интервала времени до первой последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации указанные способы позволяют добиться улучшенного интервала времени до второй последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации определили, что указанные способы не оказывают неблагоприятного эффекта на качество жизни, что определили с помощью FOSI и/или EQ-5D-5L. В некоторых вариантах реализации определили, что указанные способы не влияют на эффективность последующего лечения химиотерапевтическим агентом (например, агентом на основе платины, включая, но не ограничиваясь перечисленными: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин или сатраплатин).

Схемы перорального введения доз.

[000413] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере одну пероральную дозу ингибитора PARP, такого как нирапариб. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество пероральных доз. В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение дозы один раз в день (QD). В вариантах реализации схема приема включает введение один раз в день дозы фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата

составляет приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 25, приблизительно 50, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350 или приблизительно 400 мг (например, количество, эквивалентное приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 25, приблизительно 50, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350 или приблизительно 400 мг свободного основания нирапариба). В вариантах реализации пероральная доза содержит моногидрат тозилата нирапариба.

[000417] В вариантах реализации пероральная доза содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном от приблизительно 5 до приблизительно 400 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации пероральная доза содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном от приблизительно 5 до приблизительно 400 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации пероральная доза содержит количество нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба), которое эквивалентно приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 25, приблизительно 50, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350 или приблизительно 400 мг свободного основания нирапариба.

[000418] В некоторых вариантах реализации пероральная доза содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба. В некоторых вариантах реализации схема приема включает пероральное введение нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба, один раз в день.

[000419] В некоторых вариантах реализации пероральная доза содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В некоторых вариантах реализации схема приема включает

пероральное введение нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба, один раз в день.

[000420] В некоторых вариантах реализации пероральная доза содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба. В некоторых вариантах реализации схема приема включает пероральное введение нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба, один раз в день.

Составы.

[000421] В некоторых вариантах реализации пероральную дозу вводят в одной или более единичных лекарственных формах. В некоторых вариантах реализации одна или более единичных лекарственных форм представляют собой капсулы. В некоторых вариантах реализации одна или более единичных лекарственных форм представляют собой таблетки.

[000422] В вариантах реализации каждая единичная лекарственная форма содержит приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 25, приблизительно 50 или приблизительно 100 мг нирапариба. В вариантах реализации каждая единичная лекарственная форма содержит количество, эквивалентное приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 25, приблизительно 50 или приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба (например, каждая единичная лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, в количестве, эквивалентном приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 25, приблизительно 50 или приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба).

[000423] В вариантах реализации единичная лекарственная форма 100 мг содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба. В вариантах реализации единичная лекарственная

форма представляет собой таблетку. В вариантах реализации единичная лекарственная форма представляет собой капсулу.

[000424] Должно быть очевидно, что можно составить любую комбинацию единичных лекарственных форм с получением дозы один раз в день (QD). Например, три единичные лекарственные формы 100 мг (например, каждая единичная лекарственная форма содержит количество нирапариба, такого как фармацевтически приемлемая соль нирапариба, которая представляет собой моногидрат тозилата нирапариба, которое эквивалентно приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба) можно принять один раз в день, так что приблизительно 300 мг нирапариба (например, приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба) вводят один раз в день, или две единичные лекарственные формы 100 мг (например, каждая единичная лекарственная форма содержит количество нирапариба, такого как фармацевтически приемлемая соль нирапариба, которая представляет собой моногидрат тозилата нирапариба, которое эквивалентно приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба) можно принять один раз в день, так что приблизительно 200 мг нирапариба (например, приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба) вводят один раз в день.

[000425] В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят в виде одной единичной лекарственной формы 100 мг (например, одной единичной лекарственной формы, содержащей нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба), в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят 100 мг QD; например, количество нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба), которое эквивалентно приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба.

[000426] В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят в виде одной единичной лекарственной формы 200 мг (например, одной единичной лекарственной формы, содержащей нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба), в количестве, эквивалентном приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят 200 мг QD; например, количество нирапариба (например,

фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба), которое эквивалентно приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба. В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят в виде 2 x 100 мг QD (т.е., нирапариб вводят в виде двух единичных лекарственных форм 100 мг); например, нирапариб вводят в виде двух единичных лекарственных форм, каждая единичная лекарственная форма содержит нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба.

[000427] В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят в виде одной единичной лекарственной формы 300 мг (например, одной единичной лекарственной формы, содержащей нирапариб (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, которая представляет собой моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят приблизительно 300 мг QD (например, количество фармацевтически приемлемой соли нирапариба, которая представляет собой моногидрат тозилата нирапариба, которое эквивалентно приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба). В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят в виде 3 x 100 мг QD (т.е., нирапариб вводят в виде трех единичных лекарственных форм приблизительно по 100 мг); например, нирапариб вводят в виде трех единичных лекарственных форм, каждая единичная лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемую соль нирапариба (например, моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба. В некоторых вариантах реализации нирапариб вводят в виде 2 x 150 мг QD (т.е., нирапариб вводят в виде двух единичных лекарственных форм приблизительно по 150 мг); например, нирапариб вводят в виде двух единичных лекарственных форм, каждая единичная лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемую соль нирапариба (например, моногидрат тозилата нирапариба) в количестве, эквивалентном приблизительно 150 мг свободного основания нирапариба.

[000428] В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение эффективной дозы ингибитора PARP (например, нирапариба) ежедневно до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая

токсичность. В некоторых вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы 100 мг, 200 мг, 300 мг или более ингибитора PARP (например, нирапариба) в день, которую вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы 300 мг нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба) в день, которую вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы 200 мг нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба) в день, которую вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах реализации схема приема включает ежедневное введение дозы 100 мг нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба) в день, которую вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или пока не возникнет неприемлемая токсичность.

[000429] В некоторых вариантах реализации диапазон пероральной дозы ограничен нижним пределом и верхним пределом, причем верхний предел больше, чем нижний предел.

[000430] В некоторых вариантах реализации нижний предел может составлять приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг ингибитора PARP (например, нирапариба). В вариантах реализации нижний предел может представлять собой количество нирапариба (например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба), которое эквивалентно приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба.

[000431] В некоторых вариантах реализации верхний предел может составлять приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг или приблизительно 500 мг ингибитора PARP (например, нирапариба). В вариантах реализации верхний предел может представлять собой количество нирапариба

(например, фармацевтически приемлемой соли нирапариба, такой как моногидрат тозилата нирапариба), которое эквивалентно приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг или приблизительно 500 мг свободного основания нирапариба.

Фармакокинетика.

[000432] Фармакокинетические данные можно получить с помощью известных в данной области техники методик. Вследствие свойственной вариативности фармакокинетических и фармакодинамических параметров метаболизма лекарственных средств у людей, подходящие компоненты фармакокинетического и фармакодинамического профиля, описывающие конкретную композицию, могут изменяться. Обычно, фармакокинетические и фармакодинамические профили основаны на определении средних параметров для группы субъектов. Группа субъектов включает любое целесообразное количество субъектов, подходящее для определения типичного среднего, например, 5 субъектов, 10 субъектов, 16 субъектов, 20 субъектов, 25 субъектов, 30 субъектов, 35 субъектов или более. Среднее определяют путем вычисления среднего по всем измерениям субъекта для каждого измеренного параметра.

[000433] В некоторых вариантах реализации фармакокинетический(-е) параметр(ы) может(-гут) представлять собой любые параметры, подходящие для описания настоящей композиции. Например, в некоторых вариантах реализации C_{max} составляет не менее чем приблизительно 500 нг/мл; не менее чем приблизительно 550 нг/мл; не менее чем приблизительно 600 нг/мл; не менее чем приблизительно 700 нг/мл; не менее чем приблизительно 800 нг/мл; не менее чем приблизительно 880 нг/мл; не менее чем приблизительно 900 нг/мл; не менее чем приблизительно 100 нг/мл; не менее чем приблизительно 1250 нг/мл; не менее чем приблизительно 1500 нг/мл, не менее чем приблизительно 1700 нг/мл, или представляет собой любую другую C_{max}, подходящую для описания фармакокинетического профиля ингибитора PARP (например, нирапариба).

[000434] В некоторых вариантах реализации, в которых активный метаболит образуется *in vivo* после введения лекарственного средства субъекту, C_{max} составляет не менее чем приблизительно 500 пг/мл; не менее чем приблизительно 550 пг/мл; не менее чем приблизительно 600 пг/мл; не менее чем приблизительно 700 пг/мл; не менее

чем приблизительно 800 пг/мл; не менее чем приблизительно 880 пг/мл, не менее чем приблизительно 900 пг/мл; не менее чем приблизительно 1000 пг/мл; не менее чем приблизительно 1250 пг/мл; не менее чем приблизительно 1500 пг/мл, не менее чем приблизительно 1700 пг/мл, или представляет собой любую другую C_{max}, подходящую для описания фармакокинетического профиля соединения, образовавшегося *in vivo* после введения ингибитора PARP (например, нирапариба) субъекту.

[000435] В некоторых вариантах реализации T_{max}, например, не больше, чем приблизительно 0,5 часа, не больше, чем приблизительно 1,0 час, не больше, чем приблизительно 1,5 часа, не больше, чем приблизительно 2,0 часа, не больше, чем приблизительно 2,5 часа, или не больше, чем приблизительно 3,0 часа, или представляет собой любое другое T_{max}, подходящее для описания фармакокинетического профиля ингибитора PARP (например, нирапариба).

[000436] Обычно, AUC, описанная в данной заявке, представляет собой меру площади под кривой, которая соответствует концентрации анализируемого вещества в течение выбранного периода времени после введения дозы терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации такой период времени при введении дозы (т.е., 0 часов после введения дозы) и длится приблизительно 2 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 14 часов, приблизительно 16 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 20 часов, приблизительно 22 часа, приблизительно 24 часа, приблизительно 30 часов, приблизительно 40 часов или более часов после введения дозы. В некоторых вариантах реализации AUC представляет собой таковую, достигнутую за период от 0 часов до 12 часов после введения дозы, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации AUC представляет собой таковую, достигнутую за период от 0 часов до 18 часов после введения дозы, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации AUC представляет собой таковую, достигнутую за период от 0 часов до 24 часов после введения дозы, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации AUC представляет собой таковую, достигнутую за период от 0 часов до 36 часов после введения дозы, описанной в данной заявке.

[000437] AUC(0-inf) может составлять, например, не менее чем приблизительно 590 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 1500 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 2000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 3000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 3500 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 4000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 5000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 6000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 7000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 8000 нг•ч/мл, не менее чем приблизительно 9000 нг•ч/мл, или любую другую AUC(0-inf), подходящую для описания фармакокинетического профиля терапевтического агента (например, нирапариба). В некоторых вариантах реализации, в которых активный метаболит образуется *in vivo* после введения терапевтического агента (например, нирапариба) субъекту; AUC(0-inf) может составлять, например, не менее чем приблизительно 590 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 1500 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 2000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 3000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 3500 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 4000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 5000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 6000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 7000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 8000 пг•ч/мл, не менее чем приблизительно 9000 пг•ч/мл, или любую другую AUC(0-inf), подходящую для описания фармакокинетического профиля соединения, образовавшегося *in vivo* после введения ингибитора PARP (например, нирапариба) субъекту.

[000438] Концентрация нирапариба в плазме через приблизительно один час после введения может составлять, например, не менее чем приблизительно 140 нг/мл, не менее чем приблизительно 425 нг/мл, не менее чем приблизительно 550 нг/мл, не менее чем приблизительно 640 нг/мл, не менее чем приблизительно 720 нг/мл, не менее чем приблизительно 750 нг/мл, не менее чем приблизительно 800 нг/мл, не менее чем приблизительно 900 нг/мл, не менее чем приблизительно 1000 нг/мл, не менее чем приблизительно 1200 нг/мл, или любую другую концентрацию в плазме ингибитора PARP (например, нирапариба).

[000439] В некоторых вариантах реализации популяция пациентов включает одного или более субъектов («популяцию субъектов»), страдающих от метастатического заболевания.

[000440] В некоторых вариантах реализации популяция пациентов включает одного или более субъектов, которые страдают от рака или предрасположены к раку. В

некоторых таких вариантах реализации рак представляет собой рак яичников, рак фаллопиевых труб, перитонеальный рак или рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации популяция пациентов включает одного или более субъектов (например, включает или состоит из субъектов), страдающих от рака. Например, в некоторых вариантах реализации популяция пациентов, страдающих от рака, ранее могла проходить лечение химиотерапией, такое как, например, лечение химиотерапевтическим агентом, таким как агент на основе платины.

[000441] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены методики, которые неожиданно позволяют добиться по существу такого же ФК-профиля для ингибитора PARP (например, нирапариба) при введении пациенту в состоянии после еды или в состоянии натощак. Ингибитор PARP (например, нирапариб) можно вводить пациенту либо в состоянии после еды, либо в состоянии натощак. В некоторых вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) пациенту в состоянии после еды или в состоянии натощак вызывает по существу биоэквивалентные значения C_{max} для ингибитора PARP (например, нирапариба) в плазме. В некоторых вариантах реализации введение пациенту в состоянии после еды или в состоянии натощак вызывает биоэквивалентные значения T_{max} для ингибитора PARP (например, нирапариба) в плазме. В некоторых вариантах реализации введение пациенту в состоянии после еды или в состоянии натощак вызывает биоэквивалентные значения AUC для ингибитора PARP (например, нирапариба) в плазме. Соответственно, в некоторых вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят либо в состоянии после еды, либо в состоянии натощак. В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в состоянии натощак. В другом варианте реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в состоянии после еды.

[000442] В некоторых вариантах реализации единичную дозу ингибитора PARP (например, нирапариба) можно вводить пациенту в состоянии натощак. В некоторых вариантах реализации единичную дозу ингибитора PARP (например, нирапариба) можно вводить пациенту в состоянии после еды. В некоторых вариантах реализации введение в одном из состояний после еды или натощак исключено. В некоторых вариантах реализации единичную дозу можно вводить с целью терапии в состоянии либо после еды, либо натощак, причем у субъекта есть выбор: принимать каждую отдельную дозу с пищей или без пищи. В некоторых вариантах реализации единичную

дозу ингибитора PARP (например, нирапариба) можно вводить непосредственно перед приемом пищи (например, в течение 30 или в течение 60 минут до приема пищи), с пищей, сразу после приема пищи (например, в течение 30, 60 или 120 минут после приема пищи). В некоторых вариантах реализации ее можно вводить, например, через по меньшей мере 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов или более часов после приема пищи, или в любое время между указанными значениями. В некоторых вариантах реализации единичную дозу ингибитора PARP (например, нирапариба) вводят после ночного голодания. В некоторых вариантах реализации единичную дозу композиции можно вводить за 30 минут до приема пищи, за 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов или более до приема пищи, или в любое время между указанными значениями.

Комбинированная терапия.

[000443] Ингибиторы PARP (например, нирапариб) можно вводить отдельно в виде монотерапии или в комбинации с другими методами лечения. Комбинированная терапия, которая усиливает действие или действует синергически с цитотоксическими агентами, значительно не повышая токсичность, принесет значительный терапевтический эффект пациентам с раком яичников, а также с другими типами рака.

[000444] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом или средством для лечения. В вариантах реализации ингибитор PARP, такой как нирапариб, вводят одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим агентом, таким как, например, химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят до, во время или после введения дополнительного терапевтического агента (например, химиотерапевтического агента). В вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента осуществляют согласно схеме приема, которая позволяет добиться любого одного или комбинации следующих эффектов: более длительной выживаемости без прогрессирования; снижения отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти; и/или более длительной общей выживаемости или положительной частоты общего ответа. В

вариантах реализации введение ингибитора PARP (например, нирапариба) осуществляют согласно любой из схем приема, описанных в данной заявке.

[000445] При введении в ходе комбинированной терапии, ингибитор PARP (например, нирапариб) можно вводить согласно любой из схем приема и с помощью любых составов, описанных в данной заявке. Например, ингибитор PARP (например, нирапариб) можно вводить согласно любой из схем перорального введения доз, описанных в данной заявке.

[000446] Введение ингибитора PARP (например, нирапариба) может происходить одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим агентом (например, химиотерапевтическим агентом). В вариантах реализации нирапариб можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения химиотерапевтического агента нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) и химиотерапевтический агент вводят с интервалом 1 минута, с интервалом 10 минут, с интервалом 30 минут, с интервалом менее 1 часа, с интервалом от 1 часа до 2 часов, с интервалом от 2 часов до 3 часов, с интервалом от 3 часов до 4 часов, с интервалом от 4 часов до 5 часов, с интервалом от 5 часов до 6 часов, с интервалом от 6 часов до 7 часов, с интервалом от 7 часов до 8 часов, с интервалом от 8 часов до 9 часов, с интервалом от 9 часов до 10 часов, с интервалом от 10 часов до 11 часов, с интервалом от 11 часов до 12 часов, с интервалом не более 24 часов или с интервалом не более 48 часов.

Химиотерапевтические агенты.

[000447] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации (например, одновременно или последовательно) с по меньшей мере одним дополнительным химиотерапевтическим средством (т.е., химическим агентом, который ингибирует пролиферацию, рост, продолжительность жизни и/или метастатическую активность раковых клеток).

[000448] Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид ЦИТОКСАН®; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины (например, алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметиллол-меламин); ацетогенины; дельта-9-тетрагидроканнабинол (например, дронабинол, МАРИНОЛ®); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновую кислоту; камптотецин (включая синтетический аналог топотекан (ГИКАМТИН®), СРТ-11 (иринотекан, КАМПТОСАР®), ацетилкамптотецин, скополетин и 9-аминокамптотецин); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); подофиллотоксин; подофиллиновую кислоту; тенипозид; криптофицины (например, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид оксида мехлоретамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихеамицин); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностатина и родственные хромофору хромопротеинов эндиинового антибиотика), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин АДРИАМИЦИН® (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзрубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиروмицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин,

тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадренергические средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; средство для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такое как фолиниевая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноид, такой как майтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс ПСК® (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (например, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин (ЭЛДИЗИН®, ФИЛДЕЗИН®); дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например, паклитаксел ТАКСОЛ® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), АБРАКСАН™ без кремофора, состав сконструированных на основе альбумина наночастиц, содержащих паклитаксел (American Pharmaceutical Partners, Шомберг, Иллинойс), и доцетаксел ТАКСОТЕР® (Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция); хлорамбуцил; гемцитабин (ГЕМЗАР®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин (ВЕЛБАН®); платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин (ОНКОВИН®); оксалиплатин; лейковорин; винорелбин (НАВЕЛЬБИН®); новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из указанных выше соединений; а также комбинации двух или более из указанных выше соединений, такие как СНОР - аббревиатура для комбинированной терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолом, и FOLFOX - аббревиатура для схема лечения оксалиплатином (ЭЛОКСАТИН™) в комбинации с 5-FU и лейковорином.

[000449] Химиотерапевтические агенты также включают антигормональные агенты, которые действуют как регуляторы или ингибиторы действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ), включая, например, тамоксифен (включая тамоксифен НОЛВАДЕКС®), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен ФАРЕСТОН®; ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует продукцию эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат МЕГЕЙС®, эксеместан АРОМАЗИН®, форместан, фадрозол, ворозол РИВИЗОР®, летрозол ФЕМАРА® и анастрозол АРИМИДЕКС®; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксоланнуклеозидцитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, особенно такие, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, вовлеченных в aberrantную пролиферацию клеток, таких как, например, протеинкиназа C (PKC)-альфа, Raf, H-Ras и рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R); вакцины, такие как генотерапевтические вакцины, например, вакцина АЛЛОВЕКТИН®, вакцина ЛЕУВЕКТИН® и вакцина ВАКСИД®, rIL-2 ПРОЛЕЙКИН®; ингибитор топоизомеразы 1 ЛУРТОТЕКАН®, gmRN АБАРЕЛИКС®, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из указанных выше соединений.

[000450] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, который представляет собой цисплатин, карбоплатин, алкилирующий (например, метилирующий) агент или ингибитор топоизомеразы I. В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации с лучевой терапией.

[000451] В вариантах реализации ингибитор PARP, такой как нирапариб, вводят пациенту одновременно или последовательно с химиотерапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят до, во время или после введения химиотерапевтического агента. В вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин или сатраплатин). В вариантах

реализации у пациента присутствует гинекологический рак (например, любой гинекологический рак, описанный в данной заявке).

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

[000452] В вариантах реализации ингибитор PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации (например, одновременно или последовательно) с ингибитором контрольных точек иммунного ответа. В вариантах реализации страдающий раком пациент страдает или имеет риск развития немелкоклеточного рака легких (НМРЛ).

[000453] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой агент, который ингибирует передачу сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибирует белок 3, содержащий Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) или Т-клеточный иммунорецептор с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT).

[000454] В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, ингибитор передачи сигналов PD-1, TIM-3, CTLA-4, LAG-3 или TIGIT) представляет собой белок, антитело, антисмысловую молекулу или низкомолекулярное соединение. В вариантах реализации ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело.

[000455] Ингибиторы передачи сигналов PD-1.

[000456] В вариантах реализации ингибитор PARP, такой как нирапариб, вводят пациенту в комбинации (например, одновременно или последовательно) с ингибитором передачи сигналов PD-1.

[000457] Ингибиторы передачи сигналов PD-1 для применения в комбинированной терапии согласно настоящему описанию включают ингибиторы, которые связываются с рецепторами PD-1 на Т-клетках и блокируют их, не запуская ингибиторной передачи сигнала, агенты, которые связываются с лигандами PD-1, чтобы предотвратить их связывание с PD-1, агенты, которые делают и то, и другое, и агенты, которые предотвращают экспрессию генов, которые кодируют либо PD-1, либо природные лиганды PD-1. Соединения, которые связываются с природными лигандами PD-1,

включают сам PD-1, а также активные фрагменты PD-1, и в случае лиганда В7-Н1, белки В7.1 и их фрагменты. Такие антагонисты включают белки, антитела, бессмысловые молекулы и низкомолекулярные органические соединения.

[000458] В некоторых вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 связывается с PD-1. В некоторых вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 связывается с PD-L1 или PD-L2 (например, PD-L1 человека или PD-L2 человека).

[000459] В некоторых вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 для применения в комбинированной терапии согласно настоящему описанию представляет собой агент на основе антител. В некоторых вариантах реализации агент на основе антител против PD-1 связывает эпитоп PD-1, который блокирует связывание PD-1 с любым одним или более из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах реализации агент на основе антител против PD-1 связывает эпитоп PD-1, который блокирует связывание PD-1 с двумя или более его предполагаемыми лигандами. В некотором варианте реализации агент на основе антител против PD-1 связывает эпитоп белка PD-1, который блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Агенты на основе антител против PD-1 согласно настоящему изобретению могут содержать константную область (Fc) тяжелой цепи любого подходящего класса. В некоторых вариантах реализации агент на основе антител против PD-1 содержит константную область тяжелой цепи на основе антител IgG1, IgG2 или IgG4 дикого типа или их вариантов.

[000460] В некоторых вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой моноклональное антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации агент на основе антител, который ингибирует передачу сигналов PD-1, представляет собой PD-1 антитело или его фрагмент. Моноклональные антитела, которые нацелены на PD-1, были исследованы в клинических испытаниях и/или получили разрешение на продажу. Примеры агентов на основе антител, которые нацелены на передачу сигналов PD-1, включают, например, любой из агентов на основе антител, перечисленных в следующей таблице 3.

Таблица 3. Агенты на основе антител, которые нацелены на PD-1

Агент на основе антител Мишень (формат)	Разработчик
Опдиво, ниволумаб PD-1 (IgG4 человека)	Bristol-Myers Squibb ONO
Китруда, пембролизумаб PD-1 (гуманизированное IgG4)	Merck
Тецентрик, атезолизумаб PD-L1 (IgG1 человека)	Roche
Имфинзи, дурвалумаб PD-L1 (IgG1 человека)	Astra Zeneca
Бавенсио, авелумаб PD-L1 (IgG1 человека)	Merck KGaA/Pfizer
PDR001 PD-1 (гуманизированное IgG4)	Novartis
REGN2810 (SAR-439684) PD-1 (полностью человеческое IgG4)	Sanofi, Regeneron
BGB-A317 PD-1 (гуманизированное IgG4), сконструированное, чтобы не связывалось с FcγRI	BeiGene

Агент на основе антител Мишень (формат)	Разработчик
LY3300054 PD-L1	Eli Lilly
BI 754091 (антитело против PD-1)	Boehringer Ingelheim
IBI308 (антитело против PD-1)	Innovent Biologics (Eli Lilly)
INCSHR-1210 (антитело против PD-1)	Incyte
JNJ-63723283 (антитело против PD-1)	Janssen Research & Development, LLC
JS-001 (антитело против PD-1)	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.
MEDI0680 (AMP-514) антитело против PD-1 (гуманизированное IgG4)	MedImmune Inc
MGA-012 (антитело против PD-1)	MacroGenics
PF-06801591 (антитело против PD-1)	Pfizer
REGN-2810 (антитело против PD-1)	Regeneron

Агент на основе антител Мишень (формат)	Разработчик
TSR-042 антитело против PD-1 (гуманизированное IgG4)	TESARO
CX-072 антитело против PD-L1	CytomX Therapeutics
FAZ053 антитело против PD-L1	Novartis
милламолекула PD-L1	Bristol-Myers Squibb

[000461] Ингибиторы передачи сигналов PD-1 включают ингибиторы, которые связываются с рецепторами PD-1 на Т-клетках и блокируют их, не запуская ингибиторной передачи сигнала, агенты, которые связываются с лигандами PD-1, чтобы предотвратить их связывание с PD-1, агенты, которые делают и то, и другое, и агенты, которые предотвращают экспрессию генов, которые кодируют либо PD-1, либо природные лиганды PD-1. В некоторых вариантах реализации агент, который ингибирует передачу сигналов PD-1, представляет собой агент на основе антител. Агенты на основе антител против PD-1 могут включать любой полипептид или комплекс полипептидов, который содержит структурные элементы иммуноглобулина, достаточные, чтобы придать способность к специфическому связыванию. Примеры агентов на основе антител включают, но не ограничены перечисленными: моноклональные антитела, поликлональные антитела, фрагменты антител, такие как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и изолированные CDR или их наборы; одноцепочечные Fv; слитые полипептид-Fc; однодоменные антитела (например, однодоменные антитела из акулы, такие как IgNAR или его фрагменты); антитела верблюдовых; маскированные антитела (например, Probody®); малые модульные иммунофармацевтические средства (Small Modular ImmunoPharmaceuticals, «SMIP™»); одноцепочечные или тандемные диатела

(TandAb®); VHH; антикарины®; нанотела® миниантитела; BiTE®; белки с анкириновыми повторами или DARPIN®; авимеры®; DART; TCR-подобные антитела; аднектины®; аффилины®; транстела®; аффитела®; TrimerX®; микробелки; финомеры®, центирины® и кальбиторы®. В некоторых вариантах реализации агент на основе антител, который ингибирует передачу сигналов PD-1, представляет собой моноклональное антитело или его производное. В некоторых вариантах реализации агент на основе антител, который ингибирует передачу сигналов PD-1, представляет собой антитело против PD-1, антитело против PD-L1 или его производное. Антитела против PD-1 и PD-L1 включают, например, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A317, BI 754091, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаб, милламолекула PD-L1, PDR001, пембролизумаб, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, любое из антител, описанных в WO2014/179664, и любые их производные. В вариантах реализации агент включает комбинации агентов, которые ингибируют передачу сигналов PD-1.

[000462] В вариантах реализации введение отдельной дозы или курса ингибитора PARP отделено от конкретной дозы или курса агента, который ингибирует передачу сигналов PD-1, периодом времени, продолжительность которого может составлять, например, 1 минуту, 5 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 5 часов, 10 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели или более недель. В некоторых вариантах реализации указанный диапазон может быть ограничен нижним пределом и верхним пределом, причем верхний предел больше, чем нижний предел. В некоторых вариантах реализации нижний предел может составлять приблизительно 1 минуту, приблизительно 5 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов или приблизительно 1 неделю. В некоторых вариантах реализации верхний предел может составлять приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах реализации введение отдельной дозы ингибитора PARP отделено от введения отдельной дозы агента, который ингибирует передачу сигналов PD-1,

периодом времени в диапазоне от приблизительно 1 минуты до приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 8 недель. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 6 недель. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 2 недель. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 1 недели. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 96 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 72 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 48 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 8 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 4 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 2 часов. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 1 часа. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 11 минут.

[000463] В некоторых вариантах реализации комбинированную терапию ингибитором PARP и ингибитором передачи сигналов PD-1 вводят пациенту или популяции субъектов, которые проявили ответ на предшествующую терапию. В некоторых вариантах реализации пациент или популяция субъектов проявили ответ на предшествующую терапию химиотерапевтическим агентом. В некоторых таких вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент на основе платины. В некоторых вариантах реализации агент на основе платины выбран из

цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

[000464] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере одну пероральную дозу ингибитора PARP. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество пероральных доз. В некоторых вариантах реализации схема приема включает введение дозы один раз в день (QD). В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP вводят в первый день 21 дневного курса по завершении инфузии ингибитора передачи сигналов PD-1. В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP вводят ежедневно в течение всего курса приема каждый день в одно и то же время. В некоторых вариантах реализации прием в одно и то же время каждый день предпочтительно происходит утром.

[000465] В некоторых вариантах реализации схема приема состоит в одной инфузии ингибитора передачи сигналов PD-1 на курс приема. В некоторых вариантах реализации схема приема состоит в одной 30-минутной инфузии ингибитора передачи сигналов PD-1 на курс приема. В некоторых вариантах реализации схема приема состоит в одной 30-минутной инфузии ингибитора передачи сигналов PD-1 в первый день каждого курса приема.

[000466] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере один курс длительностью от 2 недель до 8 недель. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество курсов длительностью от 2 недель до 8 недель. В некоторых вариантах реализации схема приема включает один курс длительностью от 2 недель до 8 недель. В некоторых вариантах реализации схема приема включает два курса длительностью от 2 недель до 8 недель. В некоторых вариантах реализации схема приема включает три или более курсов длительностью от 2 недель до 8 недель. В некоторых вариантах реализации схема приема включает непрерывные курсы длительностью от 2 недель до 8 недель.

[000467] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере один 28-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество 28-дневных курсов. В некоторых вариантах реализации схема приема включает один 28-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает два 28-дневных курса. В некоторых вариантах реализации схема приема

включает три или более 28-дневных курсов. В некоторых вариантах реализации схема приема включает непрерывные 28-дневные курсы.

[000468] В некоторых вариантах реализации схема приема включает по меньшей мере один 21-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает множество 21-дневных курсов. В некоторых вариантах реализации схема приема включает один 21-дневный курс. В некоторых вариантах реализации схема приема включает два 21-дневных курса. В некоторых вариантах реализации схема приема включает три или более 21-дневных курсов. В некоторых вариантах реализации схема приема включает непрерывные 21-дневные курсы.

[000469] В некоторых вариантах реализации схема приема включает однократную инфузию по меньшей мере 200 мг ингибитора передачи сигналов PD-1. В некоторых вариантах реализации схема приема включает однократную инфузию ингибитора передачи сигналов PD-1 в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут или более. В некоторых вариантах реализации указанный диапазон может быть ограничен нижним пределом и верхним пределом, верхний предел больше, чем нижний предел. В некоторых вариантах реализации нижний предел может составлять приблизительно 25 минут или приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах реализации верхний предел может составлять приблизительно 35 минут или приблизительно 40 минут. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять приблизительно от 25 минут до приблизительно 40 минут. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять приблизительно от 25 минут до приблизительно 35 минут. В некоторых вариантах реализации диапазон может составлять приблизительно от 25 минут до приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах реализации ингибитор передачи сигналов PD-1 (например, пембролизумаб) вводят путем внутривенной (в/в) инфузии. В некоторых вариантах реализации внутривенную дозу ингибитора передачи сигналов PD-1 (например, пембролизумаба) вводят в одной или более единичных лекарственных формах.

Примеры

Пример 1. Пример NOVA.

Лечение чувствительного к платине рака яичников.

[000470] В NOVA пациентов с чувствительным к платине рецидивирующим раком яичников, которые находились в фазе ответа после лечения на основе платины, проспективно произвольно делили на группы, получающие либо нирапариб, либо плацебо. Лечили две когорты: когорту, положительную по генеративной мутации BRCA (гBRCAмут), и когорту с негенеративной мутацией BRCA (не-гBRCAмут). Следовательно, когорта гBRCAмут в NOVA была предусмотрена для проспективного тестирования эффекта лечения нирапариба по сравнению с плацебо у пациентов с чувствительным к платине рецидивирующим раком яичников, которые находились в фазе ответа после лечения на основе платины. Пациенты в данной когорте являлись носителями генеративной мутации в BRCA, что оценивали с помощью одобренного FDA объединенного анализа BRACAnalysis. Пациенты в когорте с не-гBRCAмут были отрицательны в одобренном FDA объединенном анализе BRACAnalysis.

[000471] В двойном слепом рандомизированном 2:1 исследовании оценивали нирапариб в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим и/или чувствительным к платине раком яичников, у которых была либо гBRCAмут, либо опухоль с серозной гистологией высокой степени злокачественности. В данном исследовании сравнивали поддерживающее лечение нирапарибом с плацебо и оценивали эффективность нирапариба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим раком яичников, что оценивали по продлению выживаемости без прогрессирования (ВБП). Данную цель независимо оценивали в когорте пациентов с генеративной мутацией в BRCA (гBRCAмут) и в когорте пациентов с серозной гистологией высокой степени злокачественности или с преимущественно серозной гистологией высокой степени злокачественности, но без таких мутаций гBRCA (не-гBRCAмут). Сообщали, что у некоторых пациентов в когорте с не-гBRCAмут такие же отдельные повреждения репарации ДНК, как и у носителей гBRCAмут, данный феномен в общем описывают как «BRCAness» (см. Turner, N., A. Tutt, и A. Ashworth, «Hallmarks of ‘BRCAness’ in sporadic cancers», *Nat. Rev. Cancer* 4(10): 814–19, (2004)). Недавние исследования привели к предположению, что недостаточность гомологичной рекомбинации (НГР) при эпителиальном раке яичников (ЭКЯ) возникает не исключительно вследствие генеративных мутаций в BRCA1 и BRCA2 (см. Hennessy, B. T. и др. «Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer». *Journal of clinical*

oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 28, 3570-3576, (2010); TCGA «Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma», *Nature* 474(7353): 609–15 (2011); и Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD 2nd, Lanchbury JS, Krivak TC. «BRCA 1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer», *Gynecol Oncol.* 125(3): 677–82, (2012)). Недостаточности в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, отличных от BRCA, также могут повышать чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Соответственно, НГР используют в качестве классификатора биомаркеров опухоли, который нужно оценивать.

[000472] Пациенты, включенные в данное исследование, получили по меньшей мере две схемы терапии на основе платины, проявили ответ (полный или частичный) на последнюю схему, не имели измеримого заболевания > 2 см, и у них наблюдали нормальный раковый антиген СА125 (или снижение >90%) после последнего лечения. Пациентов распределяли в одну из двух независимых когорт: одну с вредными мутациями гBRCA (гBRCAмут) и другую с серозной гистологией высокой степени злокачественности, но без таких мутаций гBRCA (не-гBRCAмут), в соответствии со следующими критериями (таблица 4):

Таблица 4. Когорты NOVA

Статус мутации	Когорта для рандомизирования
Положительный по вредной мутации	Когорта гBRCA ^{мут}
Генетический вариант, предположительно вредный	Когорта гBRCA ^{мут}
Генетический вариант, благоприятный полиморфизм	Когорта не-гBRCA ^{мут}
Генетический вариант неясного значения	Когорта не-гBRCA ^{мут}
Мутация не обнаружена	Когорта не-гBRCA ^{мут}

[000473] Пациентов также оценивали по статусу НГР и дополнительно классифицировали как НГР-положительных (НГРпол) или НГР-отрицательных (НГРотр).

[000474] Исследуемое лекарство выдавали пациентам в день 1 и в каждый курс (28 дней) после этого, пока пациент не прекратил исследуемое лечение. Исследуемое лекарство непрерывно вводили перорально один раз в день. При каждом введении дозы принимали по три капсулы с концентрацией 100 мг. Визиты в клинику происходили в каждом курсе (каждые 4 недели $\pm$ 3 дня). Оценка опухоли согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) путем сканирования методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) живота/таза и областей в соответствии с клиническими показаниями требовалась по окончании каждых 2 курсов (8 недель с окном $\pm$ 7 дней с даты визита) до курса 14, затем по окончании каждых 3 курсов (12 недель с окном $\pm$ 7 дней с даты визита) до прогрессирования.

[000475] Пациентов оценивали по продлению выживаемости без прогрессирования (ВБП). В частности, прогрессирование устанавливали, если удовлетворялся по меньшей мере один из следующих критериев: 1) оценка опухоли с помощью КТ/МРТ явно показала прогрессирующее заболевание согласно критериям RECIST 1.1; 2) дополнительные диагностические тесты (например, с помощью гистологии/цитологии, ультразвуковых методик, эндоскопии, позитронно-эмиссионной томографии) выявили новые очаги или выявили, что существующие очаги соответствуют критериям явно прогрессирующего заболевания и прогрессирования СА-125, согласно критериям Гинекологической онкологической международной группы (GCIg) (см. Rustin и др., *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 419-423); 3) характерные клинические признаки и симптомы ПЗ, не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] некупируемая боль, связанная с раковым заболеванием; [ii] злокачественная кишечная непроходимость/ухудшение дисфункции; или [iii] явное симптоматическое ухудшение асцита или плеврального выпота и прогрессирование СА-125 согласно критериям GCIg). Критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) использовали для оценки опухоли путем сканирования методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) живота/таза и областей в соответствии с клиническими показаниями, которая требовалась по окончании каждых 2 курсов (8

недель) до курса 14 (56 недель), а затем по окончании каждых 3 курсов (12 недель) до прогрессирования.

[000476] Пациенты продолжали получать назначенное лечение до момента прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, смерти, отзыва информированного согласия и/или утраты связи с пациентом для последующего наблюдения. Приостановку введения и/или снижение дозы можно осуществить в любое время для любой степени токсичности, которую считают непереносимой пациентом.

Выявление недостаточностей в отличных от BRCA1/2 генах РГР.

[000477] После завершения исследования NOVA, фиксированные формалином и залитые парафином (FFPE) архивные образцы опухолей из пациентов NOVA ретроспективно анализировали, используя заранее установленную панель генов.

[000478] В данном анализе образцы из пациентов NOVA исследовали, используя панель генов, которая позволяет выявить статус мутаций в 31 гене репарации повреждений ДНК (DDR). На **фигурах 1А - 1В** показано, что мутации в любом из 31 гена DDR не позволяли спрогнозировать ответ на нирапариб у пациентов с BRCA дикого типа. Тем не менее, при использовании моделей Кокса для оценки субпанели генов (ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2) обнаружили, что пациенты с по меньшей мере одной мутацией в отличном от BRCA1/2 гене РГР получили сходный терапевтический эффект от лечения нирапарибом по сравнению с пациентами с мутацией в BRCA1/2, как показано на **фигурах 2А и 2В** и в **таблице 5**.

Таблица 5. Лечение пациентов с мутациями в РГР в BRCA и в гене, отличном от BRCA.

Статус мутации	Лечение	Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)	Отношение рисков (95% ДИ)	Р-значение
	Нирапариб	15,4		2,5e-8

Статус мутации	Лечение	Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)	Отношение рисков (95% ДИ)	P-значение
Мутация в oBRCA1/2	Плацебо	5,8	0,3 (0,20 - 0,47)	
Мутация в гене РГР, отличном от oBRCA1/2	Нирапариб	15,7	0,25 (0,09 - 0,70)	0,006
	Плацебо	3,7		
Мутация в гене РГР, отличном от oBRCA1/2 = ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2				

Пример 2. Монотерапии и комбинированные терапии для лечения рака легких.

Лечение немелкоклеточного рака легких нирапарибом, включая комбинацию с ингибитором передачи сигналов PD-1.

[000479] Ингибитор PARP (например, нирапариб) вводили трем группам пациентов, страдающих раком легких, включая немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), как показано в **таблице 6**.

Таблица 6. Лечение пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ).

Когорта	Рак	Лечение
1	НМРЛ экспрессирует PD-L1 на высоком уровне (TPS больше или равен 50%)	Комбинированная терапия: нирапариб (моногидрат тозилата нирапариба) и биологический ингибитор PD-1

Когорта	Рак	Лечение
2	НМРЛ экспрессирует PD-L1 на низком уровне (TPS 1 - 49%)	Комбинированная терапия: нирапариб (моногидрат тозилата нирапариба) и биологический ингибитор PD-1
3	Плоскоклеточный НМРЛ	Монотерапия: нирапариб (моногидрат тозилата нирапариба)
TPS = показатель соотношения размера опухоли		

[000480] Пациенты, подходящие для включения в когорты 1, 2 и 3, включают взрослых в возрасте по меньшей мере 18 лет с гистологически или цитологически подтвержденным распространенным (неоперабельным) или метастатическим НМРЛ, стадию которого определили, как ПНВ (положительные надключичные лимфатические узлы), не поддающимся радикальной химиолучевой терапии, или НМРЛ стадии IV. У выбранного пациента будет измеримое заболевание (например, согласно RECIST версии 1.1). У пациента, которого выберут в когорту 1, должны быть опухоли с высокой экспрессией PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) согласно местной оценке; без известной сенсibiliзирующей мутации в EGFR и/или транслокаций ROS-1 или ALK, и он не должен был проходить предшествующую системную химиотерапию или лечение ингибитором PD-1/PD-L1 метастатического НМРЛ. У пациента, которого выберут в когорту 2, должны быть опухоли с экспрессией PD-L1 (TPS от 1% до 49%) согласно местной оценке, без известной сенсibiliзирующей мутации в EGFR и/или транслокаций ROS-1 или ALK, и он не должен был проходить предшествующую системную химиотерапию или лечение ингибитором PD-1/PD-L1 метастатического НМРЛ. У пациента, которого выберут в когорту 3, должен быть метастатический пкНМРЛ и должно наблюдаться прогрессирование после как предшествующей химиотерапии на основе платины, так и предшествующего лечения ингибитором PD-1 или PD-L1.

[000481] Для выбранного страдающего раком пациента ингибитор PARP (например, нирапариб) можно вводить согласно любой схеме приема, описанной в данной заявке. Например, пациенту в любой из когорт 1, 2 и 3 перорально вводят ингибитор PARP (например, нирапариб) в соответствии со схемой приема, включающей

введение дозы один раз в день (QD). Например, страдающему раком пациенту в когорте 1, когорте 2 или когорте 3, получающему лечение ингибитором PARP, вводят нирапариб в виде пероральной дозы (например, моногидрат тозилата нирапариба в количестве, эквивалентном 200 мг свободного основания нирапариба).

[000482] Для страдающего раком пациента в когорте 1 или когорте 2, который получает как лечение ингибитором PARP, так и лечение ингибитором PD-1, лечение также включает введение (например, внутривенное введение) биологического ингибитора PD-1 (например, агента, который представляет собой моноклональное антитело). Введение биологического ингибитора PD-1 можно осуществлять согласно любой из схем приема, описанных в данной заявке.

[000483] Для страдающего раком пациента, который получает как лечение ингибитором PARP, так и лечение ингибитором PD-1, установление недостаточности в гене РГР, не являющемся BRCA1/2, описанной в данной заявке (например, недостаточности в любом из генов, перечисленных в таблицах 1 и 2, таких как субпанель генов, которая содержит любой или все из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2), может прогнозировать ответ пациента (например, полезный ответ, такой как полный ответ или частичный ответ) на комбинированную терапию.

Пример 3. Определение повреждений не в BRCA, приводящих к синтетической летальности PARP.

[000484] Также оценивали относительный вклад утраты BRCA и отличных от BRCA генов РГР в синтетическую летальность PARP при дополнительных показаниях, отличных от яичников и молочной железы. Для этого использовали методику CRISPR/Cas9, чтобы осуществить нокаут либо одного, либо обоих аллелей 11 клинически значимых генов РГР в двух различных генетических окружениях. Чувствительность к нирапарibu оценивали в 11 изогенных линиях клеток с нокаутом РГР, а также в 77 моделях PDX с моноаллельными и биаллельными вредными мутациями в генах РГР для 17 типов опухолей. Примечательно, что хотя обнаружили, что биаллельные мутации вызывают наивысшую степень чувствительности к нирапарibu при раке легких, желудка, поджелудочной железы, печени, шейки матки, матки и меланоме, также обнаружили, что некоторые моноаллельные мутации РГР вызывают

чувствительность к нирапарибу. В целом, такие результаты подтверждают, что чувствительность к нирапарибу может выходить за рамки генов BRCA при множестве показаний, дополнительно к раку яичников и молочной железы.

Получение изогенной линии клеток с нокаутом (КО) РГР и оценка чувствительности.

[000485] Методику CRISPR/Cas9 применяли для нокаута либо одного, либо обоих аллелей 11 клинически значимых генов РГР в двух различных генетических окружениях, используя линии клеток Dld-1 и HeLa. Чувствительность к нирапарибу оценивали в 11 изогенных линиях клеток с нокаутом РГР с гомозиготным и гетерозиготным КО 11 генов РГР в линии клеток Dld-1 (линия клеток HeLa с КО в РГР, чувствительность к нирапарибу необходимо определить, ранее CY2019). Чувствительность к нирапарибу оценивали, используя условия 3-мерного анализа клоногенности в 96-луночном формате, причем количество колоний определяли на основании анализа изображений как считывание тестирования 10-точечного титрования дозы нирапариба. Соединения добавляли через 24 ч после посева клеток, а затем каждые 3 - 4 дня (2 раза в неделю) во время периода инкубации (в течение 13 дней периода инкубации).

[000486] Чувствительность к нирапарибу наблюдали в моделях PDX, содержащих биаллельные мутации ATM, BAP1 и BRCA, причем ответы определяли на основании отношения ингибирования роста опухоли (Т/С) (**фиг. 3**). Для биаллельных мутаций в BRCA1, BRCA2, PALB2 и ATM продемонстрировали наиболее сильную чувствительность к нирапарибу (см. **фигуры 4 и 5**), на основании наблюдаемого общего ингибирования роста (TGI). На **фиг. 6** показано, что 43% моделей PDX с биаллельной мутацией BRCA2 продемонстрировали умеренную чувствительность к нирапарибу с $TGI \geq 50\%$ (80% моделей PDX OvCa продемонстрировали $>100\%$ TGI). 14% моделей PDX с биаллельной мутацией ATM продемонстрировали умеренную чувствительность к нирапарибу с $TGI \geq 50\%$ (**фиг. 5**). На **фиг. 7** показано, что в 33% моделей PDX HMPЛ с биаллельной мутацией ATM выявили сильную чувствительность к нирапарибу с $TGI > 70\%$. Ни для одной модели PDX с моноаллельной мутацией ATM (0/6) не продемонстрировали $TGI \geq 50\%$. Для 17% моделей PDX с моноаллельной мутацией PALB2 (1/6) продемонстрировали сильную чувствительность к нирапарибу с $TGI 93\%$ (**фиг. 5**). На **фиг. 8** показано, что 36% моделей (среди 5 типов опухоли) были чувствительны к нирапарибу с $\geq 50\%$ TGI.

[000487] Доклинические и клинические данные дают убедительные доказательства в поддержку лечения нирапарибом пациентов с раком поджелудочной железы с мутациями в РГР (фиг. 9).

[000488] Биаллельные мутации в РГР вызывают чувствительность к PARP у множества типов рака. Данные по эффективности с применением моделей PDX НМРЛ, рака поджелудочной железы, рака желудка с биаллельными мутациями в РГР представляют собой поддерживающие доклинические результаты проверки обоснованности концепции (РОС) для корзинного исследования мутаций в РГР. Также обнаружили, что некоторые моноаллельные мутации ГР вызывают чувствительность к нирапарibu.

Пример 4. Поисковый анализ мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК для пациентов с полным или частичным ответом на химиотерапию на основе платины при рецидивирующем раке яичников.

[000489] Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) использовали для оценки статуса мутаций в генах РГР, которые могут спрогнозировать ответ на нирапариб.

[000490] Оставшиеся образцы плазмы из 104 пациентов, изначально собранные в течение 8 недель после завершения схемы лечения платиной и до или во время лечения нирапарибом для фармакокинетического исследования, выбирали для анализа цоДНК на основании биомаркеров опухоли или статуса ПО/ЧО. После этапов удаления идентификационной информации о пациенте, исследовали цоДНК, применяя анализ РГР, который включает панель генов, относящихся к пути репарации повреждений ДНК (DDR), и дополнительные гены, относящиеся к биологии рака яичников: TP53 и RB1. Эффективность анализа оценивали в образцах плазмы с субоптимальной ФК, и фракцию генов РГР с мутантными аллелями (MAF) или всю панель оценивали как у пациентов с ПО, так и у пациентов с ЧО. Статус мутаций по результатам, полученным на крови, сравнивали с таковым по результатам, полученным на опухоли.

Пример 5. Нацеливание на повреждения в репарации посредством гомологичной рекомбинации при раке легких.

[000491] Для того чтобы исследовать возможность нацеливания на путь ответа на повреждение ДНК (DDR) при раке легких, в качестве альтернативного подхода к

лечению данных пациентов, мы пытались определить, могут ли функционально значимые повреждения в РГР (репарации посредством гомологичной рекомбинации) быть синтетически летальными при монотерапии нирапарибом ксенотрансплантатных опухолей НМРЛ.

[000492] Чувствительность к нирапарibu оценивали в 57 моделях PDX НМРЛ, содержащих мутации в РГР как в BRCA, так и в отличных от BRCA генах ($n = 17$), а также в моделях с РГР дикого типа (ДТ) ($n = 40$). В данном анализе продемонстрировали, что чувствительные к нирапарibu модели включают опухоли легких как с мутантным РГР, так и с РГР ДТ. Среди моделей PDX, содержащих биаллельную мутацию в РГР, модели с биаллельной мутацией ATM были чувствительны к нирапарibu (2 из 8). Неожиданно, 7,5% (3 из 40) моделей PDX с РГР ДТ были чувствительны к нирапарibu.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[000493] Следует понимать, что использование формы единственного числа в настоящем описании и в формуле изобретения, если явно не указано противоположное, включает ссылку на множественное число. Пункты формулы изобретения или описания, содержащие «или» между одним или более представителями группы, считают выполненными если один, более чем один или все представители группы присутствуют, используются или иным образом соответствуют данному продукту или процессу, если не указано или не очевидно из контекста противоположное. В объем настоящего изобретения входят варианты реализации, в которых ровно один представитель группы присутствует, используется или иным образом соответствует данному продукту или процессу. В объем настоящего изобретения также входят варианты реализации, в которых более чем один или целая группа представителей присутствуют, используются или иным образом соответствуют данному продукту или процессу. Более того, должно быть очевидно, что в объем настоящего изобретения входят все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, частей формулы изобретения, описательных терминов и т.д. из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения включают в другой пункт формулы изобретения, зависимый от этого основного пункта формулы изобретения (или, в соответствующих случаях, в любой другой пункт формулы изобретения), если не указано иначе или если для

среднего специалиста в данной области техники не будет очевидно, что возникнет противоречие или несоответствие. Если элементы представлены в виде перечней элементов (например, в формате группы Маркуша или в аналогичном формате), то должно быть очевидно, что также описана каждая подгруппа элементов, и любой(-ые) элемент(ы) можно удалить из группы. Должно быть очевидно, что, как правило, когда настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения описаны как включающие конкретные элементы, свойства и т.д., некоторые варианты реализации настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов, свойств и т.д. Для упрощения такие варианты реализации не были в каждом случае прямо конкретно описаны в данной заявке. Также следует понимать, что любой вариант реализации или аспект настоящего изобретения можно явно исключить из формулы изобретения, независимо от того, упоминается ли конкретное исключение в настоящем описании. Публикации, страницы в интернете и другие ссылочные материалы, на которые ссылаются в данной заявке для описания уровня техники настоящего изобретения и для предоставления дополнительных подробностей относительно его осуществления, настоящим включены в данную заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и

введение ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) указанному страдающему раком пациенту.

2. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и

введение ингибитора PARP указанному пациенту.

3. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и

введение ингибитора PARP указанному пациенту.

4. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и

введение ингибитора PARP указанному пациенту.

5. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2; и

введение ингибитора PARP указанному пациенту.

6. Способ лечения рака, указанный способ включает введение ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

7. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

8. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP

указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

9. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

10. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение ингибитора PARP указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь репарации посредством гомологичной рекомбинации (РГР), причем указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, отличен от BRCA1 или BRCA2.

11. Способ по любому из пп. 4, 5, 9 и 10, отличающийся тем, что иммунный ответ представляет собой гуморальный или клеточно-опосредованный иммунный ответ.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что иммунный ответ представляет собой ответ CD4 или CD8 Т-клеток.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что иммунный ответ представляет собой ответ В-клеток.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, определяют, используя заранее установленную панель генов РГР.

15. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в гене ATM и/или гене BAP1.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что у пациента дополнительно присутствует недостаточность в гене BRCA.

17. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, выбранном из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D и RAD54L, и их комбинаций.

18. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, выбранном из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53, RB1, и их комбинаций.

19. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, выбран из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, и их комбинаций.

20. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, выбран из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53, RB1, и их комбинаций.

21. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, выбран из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, и их комбинаций.

22. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один ген, вовлеченный в путь РГР, выбран из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53, RB1, и их комбинаций.

23. Способ по любому из пп. 1 - 15, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, пятнадцать или более, шестнадцать или более, семнадцать или более, восемнадцать или более, девятнадцать или более, двадцать или более, двадцать один или более, двадцать два или более, двадцать три или более, двадцать четыре или более, двадцать пять или более, двадцать шесть или более, двадцать семь или более, двадцать восемь или более, двадцать девять или более, или тридцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D и RAD54L.

24. Способ по любому из пп. 1 - 15, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, пятнадцать или более, шестнадцать или более, семнадцать или более, восемнадцать или более, девятнадцать или более, двадцать или более, двадцать

один или более, двадцать два или более, двадцать три или более, двадцать четыре или более, двадцать пять или более, двадцать шесть или более, двадцать семь или более, двадцать восемь или более, двадцать девять или более, тридцать, тридцать один, тридцать два или более генов, выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 и RB1.

25. Способ по любому из пп. 1 - 15, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, или пятнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

26. Способ по любому из пп. 1 - 15, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, пятнадцать или более, шестнадцать или более, или семнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53, RB1.

27. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит TP53.

28. Способ по п. 24, 25 или 27, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит RB1.

29. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

30. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 и RB1.

31. Способ по любому из пп. 1 - 15, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, или одиннадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, и их комбинаций.

32. Способ по любому из пп. 1 - 15, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, или тринадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1 и их комбинаций.

33. Способ по пп. 31 и 32, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит BAP1, RAD52 и/или XRCC2.

35. Способ по любому из пп. 25 - 34, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит один или более генов,

выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE.

36. Способ по любому из пп. 25 - 35, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит один или более генов, которые представляют собой BRCA1 и/или BRCA2.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит каждый из BRCA1 и BRCA2.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР содержит каждый из генов ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

39. Способ по п. 36, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит BAP1, RAD52 и XRCC2.

40. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, представляет собой моноаллельную мутацию.

41. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, представляет собой биаллельную мутацию.

42. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, отличном от BRCA1 или BRCA2, представляет собой моноаллельную мутацию.

43. Способ по п. 40, отличающийся тем, что моноаллельная мутация представляет собой генеративную мутацию.

44. Способ по п. 40, отличающийся тем, что моноаллельная мутация представляет собой спорадическую мутацию.

45. Способ по любому из пп. 1 - 44, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, отличном от BRCA1 или BRCA2, представляет собой биаллельную мутацию.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что биаллельная мутация представляет собой генеративную мутацию.

47. Способ по п. 45, отличающийся тем, что биаллельная мутация представляет собой спорадическую мутацию.

48. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, или пятнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

49. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 и RB1.

50. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, или одиннадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

51. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, или тринадцати или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

52. Способ по любому из пп. 48 - 53, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в BAP1 или ATM.

53. Способ по любому из пп. 48 - 53, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в одном или более, или двух или более из BAP1, RAD52 и XRCC2.

54. Способ по любому из пп. 48 - 53, отличающийся тем, что у пациента дополнительно присутствует недостаточность в одном или более из генов, выбранных из группы, состоящей из: RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, WRN, XPA, MSH3, POLE2, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, SMUG1, FANCF, NEIL1 и FANCE.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация.

56. Способ по п. 54, отличающийся тем, что в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация.

57. Способ по любому из пп. 48 - 55, отличающийся тем, что по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

59. Способ по п. 48, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

60. Способ по п. 50, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из генов, выбранных из группы, состоящей из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из BAP1, RAD52 и XRCC2.

62. Способ по любому из пп. 59 - 61, отличающийся тем, что по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация.

63. Способ по любому из пп. 59 - 61, отличающийся тем, что в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует биаллельная мутация.

64. Способ по любому из пп. 59 - 62, отличающийся тем, что по меньшей мере в одном гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что в каждом гене, в котором наблюдается недостаточность, присутствует моноаллельная мутация.

66. Способ по любому из пп. 48 - 65, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в BRCA1 и/или BRCA2.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из BRCA1 и BRCA2.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

69. Способ по п. 67, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 и RB1.

70. Способ по п. 68 или 69, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из BAP1, RAD52 и XRCC2.

71. Способ по п. 68 или 69, отличающийся тем, что у пациента присутствует недостаточность в каждом из BAP1, RAD52, XRCC2, TP53 и RB1.

72. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, устанавливают путем анализа раковых клеток.

73. Способ по любому из пп. 1-72, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, устанавливают путем анализа нераковых клеток.

74. Способ по п. 72 или 73, отличающийся тем, что раковые клетки или нераковые клетки получают из одной или более биологических жидкостей.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что раковые клетки или нераковые клетки получают из крови.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что раковые клетки или нераковые клетки получают из цельной крови.

77. Способ по п. 75, отличающийся тем, что раковые клетки или нераковые клетки получают из плазмы.

78. Способ по п. 74, отличающийся тем, что раковые клетки или нераковые клетки получают из слюны, мочи и/или спинномозговой жидкости.

79. Способ по п. 72 или 73, отличающийся тем, что раковые клетки или нераковые клетки получают из одного или более образцов ткани.

80. Способ по любому из пп. 72 и 74 - 79, отличающийся тем, что раковые клетки представляют собой циркулирующие опухолевые клетки.

81. Способ по любому из пп. 1 - 80, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, устанавливают путем анализа внеклеточной ДНК.

82. Способ по любому из пп. 1 - 81, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, устанавливают с помощью секвенирования, необязательно секвенирования нового поколения.

83. Способ по любому из пп. 1 - 82, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, устанавливают с помощью ПЦР.

84. Способ по любому из пп. 1 - 83, отличающийся тем, что недостаточность по меньшей мере в одном гене, вовлеченном в путь РГР, устанавливают с помощью иммуногистохимического анализа.

85. Способ по любому из пп. 1 - 84, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят при отсутствии определения BRCA-статуса пациента.

86. Способ по любому из пп. 1 - 84, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят до определения BRCA-статуса пациента.

87. Способ по любому из пп. 1 - 84, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят независимо от BRCA-статуса пациента.

88. Способ по любому из пп. 1 - 87, отличающийся тем, что у пациента нет генеративной мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

89. Способ по любому из пп. 1 - 87, отличающийся тем, что у пациента присутствует по меньшей мере одна генеративная мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

90. Способ по любому из пп. 1 - 89, отличающийся тем, что у пациента нет спорадической мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

91. Способ по любому из пп. 1 - 89, отличающийся тем, что у пациента присутствует по меньшей мере одна спорадическая мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

92. Способ по любому из пп. 1 - 91, отличающийся тем, что у пациента нет опухолевых мутаций в BRCA1 и/или BRCA2.

93. Способ по любому из пп. 1 - 91, отличающийся тем, что у пациента есть по меньшей мере одна опухолевая мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

94. Способ по любому из пп. 1 - 87, отличающийся тем, что пациент отрицателен по гBRCA, отрицателен по оBRCA или отрицателен по сBRCA.

95. Способ по любому из пп. 1 - 87, отличающийся тем, что у пациента нет генеративной, или спорадической, или опухолевой мутации в BRCA1 и нет генеративной, или спорадической, или опухолевой мутации в BRCA2.

96. Способ по любому из пп. 1 - 84 и 86 - 95, отличающийся тем, что BRCA1-и/или BRCA2-статус определяют путем включения гена BRCA1 и/или BRCA2 в заранее установленную панель генов РГР.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, или пятнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

98. Способ по п. 96, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать или более, пятнадцать или более, шестнадцать или более, семнадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 и RB1.

99. Способ по п. 96, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит каждый из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L и XRCC2.

100. Способ по п. 96, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит каждый из ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 и RB1.

101. Способ по п. 96, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит один или более, два или более, три или более,

четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

102. Способ по п. 96, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 и RB1.

103. Способ по п. 101, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит каждый из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

104. Способ по п. 102, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит каждый из ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D и RAD54L.

105. Способ по п. 103 или 104, отличающийся тем, что заранее установленная панель генов РГР дополнительно содержит каждый из BAP1, RAD52 и XRCC2.

106. Способ по любому из пп. 2 - 5 и 7 - 105, отличающийся тем, что расстройство представляет собой рак.

107. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака, который представляет собой аденокарциному, аденокарциному легких, острый миелоидный лейкоз («ОМЛ»), адренокортикальную карциному, рак анального канала, аппендикулярный рак, лейкоз В-клеточного происхождения, лимфому В-клеточного происхождения, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)), рак фаллопиевых(-ой) труб(ы), рак яичек, церебральный рак, рак шейки матки, хориокарциному, хронический миелогенный лейкоз, аденокарциному толстого кишечника, рак толстого кишечника, колоректальный рак, диффузную крупно-В-клеточную лимфому («ДКВКЛ»), рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, фолликулярную лимфому («ФЛ»),

рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, глиому, рак головы и шеи, гематологический рак, печеночно-клеточный рак, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, рак почки, светлоклеточный рак почки, рак гортани, лейкоз, рак печени, рак легких, лимфому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, моноцитарный лейкоз, множественную миелому, миелому, опухоль ЦНС нейробластического происхождения, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), рак полости рта, рак яичников, карциному яичника, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина (кХЛ), почечно-клеточную карциному, ректальный рак, рак слюнных желез (например, опухоль слюнных желез), саркому, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, плоскоклеточную карциному пищевода, плоскоклеточную карциному головы и шеи (ПКГШ), плоскоклеточную карциному легких, рак желудка, лейкоз Т-клеточного происхождения, лимфому Т-клеточного происхождения, рак тимуса, тимому, рак щитовидной железы, увеальную меланому, карциному из уротелиальных клеток, рак матки, рак эндометрия матки, саркому матки, рак влагалища или рак вульвы.

108. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака, который характеризуется мутацией в гене ATM и/или гене BAP1.

109. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака фаллопиевых(-ой) труб(ы), холангиокарциномы, аденокарциномы толстого кишечника, рака эндометрия, рака пищевода, саркомы Юинга, рака желудка, светлоклеточного рака почки, рака легких, мезотелиомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, перитонеального рака, рака предстательной железы, рака эндометрия матки или увеальной меланомы.

110. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака поджелудочной железы, меланомы, рака шейки матки, рака желудка, рака матки или рака легких.

111. Способ по п. 110, отличающийся тем, что рак поджелудочной железы, меланома, рак шейки матки, рак желудка, рак матки, или рак легких характеризуется биаллельной мутацией.

112. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака поджелудочной железы.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что рак поджелудочной железы характеризуется мутацией в BRCA1/2.

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что мутация в BRCA1/2 представляет собой биаллельную мутацию.

115. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака легких.

116. Способ по п. 115, отличающийся тем, что рак легких характеризуется мутацией в гене BAP1.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что мутация в гене BAP1 биаллельна.

118. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака печени.

119. Способ по п. 118, отличающийся тем, что рак печени характеризуется мутацией в гене BAP1.

120. Способ по п. 119, отличающийся тем, что мутация в гене BAP1 биаллельна.

121. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от меланомы.

122. Способ по п. 108, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака молочной железы или трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ).

123. Способ по п. 108, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака легких или немелкоклеточного рака легких (НМРЛ).

124. Способ по любому из пп. 1 - 106, отличающийся тем, что пациент имеет риск развития или страдает от гинекологического рака.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что указанный пациент имеет риск развития или страдает от рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака.

126. Способ по любому из пп. 1 - 125, отличающийся тем, что рак или расстройство представляет собой рецидивирующий рак.

127. Способ по любому из пп. 1-126, отличающийся тем, что пациента ранее лечили одним или более различными способами лечения рака.

128. Способ по п. 127, отличающийся тем, что пациента ранее лечили одним или более из способов: лучевой терапией, химиотерапией или иммунотерапией.

129. Способ по п. 127 или 128, отличающийся тем, что пациента ранее лечили одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью линиями предшествующей терапии.

130. Способ по п. 129, отличающийся тем, что пациента ранее лечили одной или двумя линиями предшествующей терапии.

131. Способ по п. 129, отличающийся тем, что пациента ранее лечили одной линией предшествующей терапии.

132. Способ по п. 129, отличающийся тем, что пациента ранее лечили двумя линиями предшествующей терапии.

133. Способ по любому из пп. 127 - 132, отличающийся тем, что предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию.

134. Способ по любому из пп. 1 - 133, отличающийся тем, что пациент прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины.

135. Способ по п. 134, отличающийся тем, что страдающий раком пациент прошел по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины.

136. Способ по п. 134 или 135, отличающийся тем, что рак чувствителен к платине.

137. Способ по любому из пп. 134 - 136, отличающийся тем, что у пациента наблюдают полный ответ или частичный ответ на самый последний курс химиотерапии на основе платины.

138. Способ по любому из пп. 134 - 137, отличающийся тем, что у пациента наблюдают полный ответ или частичный ответ на предпоследний курс химиотерапии на основе платины.

139. Способ по любому из пп. 134 - 138, отличающийся тем, что введение ингибитора PARP начинают в течение 8 недель с момента завершения последнего курса химиотерапии на основе платины.

140. Способ по любому из пп. 1 - 139, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят ежедневно в течение по меньшей мере одного 28-дневного курса.

141. Способ по п. 140, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят ежедневно в течение по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати 28-дневных курсов.

142. Способ по любому из пп. 1 - 141, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят ежедневно в течение по меньшей мере одного 21-дневного курса.

143. Способ по п. 142, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят ежедневно в течение по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати 21-дневных курсов.

144. Способ по любому из пп. 1 - 143, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят ежедневно в течение периода, достаточного для достижения i) более длительной выживаемости без прогрессирования по сравнению с контролем, или ii) снижения отношения рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем.

145. Способ по любому из пп. 1 - 144, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин.

146. Способ по любому из пп. 1 - 145, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических агентов в комбинации с введением ингибитора PARP.

147. Способ по п. 146, включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с введением ингибитора PARP.

148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой агент на основе платины.

149. Способ по п. 148, отличающийся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин или сатраплатин.

150. Способ по п. 146, включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа в комбинации с ингибитором PARP.

151. Способ по п. 150, включающий введение одного, двух или трех ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

152. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой агент, который ингибирует передачу сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибирует белок 3, содержащий Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) или Т-клеточный иммунорецептор с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT).

153. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3).

154. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4).

155. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3).

156. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор Т-клеточного иммунорецептора с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT).

157. Способ по п. 150 или 151, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор передачи сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1).

158. Способ по п. 157, дополнительно включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3).

159. Способ по п. 157 или 158, дополнительно включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3).

160. Способ по любому из пп. 157 - 159, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой антитело.

161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, атезолизумаба, авелумаба, CX-072, дурвалумаба, FAZ053, LY3300054, или милламолекулы PD-L1, или их производных.

162. Способ по любому из пп. 157 - 159, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой агент против PD-L1/L2.

163. Способ по п. 162, отличающийся тем, что агент против PD-L1/L2 представляет собой антитело.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что агент против PD-L1 на основе антител представляет собой атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, милламолекулу PD-L1 или их производные.

165. Способ по любому из пп. 157 - 164, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят внутривенно.

166. Способ по любому из пп. 157 - 165, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 и ингибитор PARP вводят 21-дневными курсами лечения или 28-дневными курсами лечения.

167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что каждый из ингибитора передачи сигналов PD-1 и ингибитора PARP вводят в течение

по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати 21-дневных курсов лечения; или

по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати 28-дневных курсов лечения.

168. Способ по п. 166 или 167, отличающийся тем, что каждый из ингибитора передачи сигналов PD-1 и ингибитора PARP вводят 21-дневными курсами лечения.

169. Способ по п. 166 или 167, отличающийся тем, что каждый из ингибитора передачи сигналов PD-1 и ингибитора PARP вводят 28-дневными курсами лечения.

170. Способ по любому из пп. 166 - 169, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят один раз в день в курсе лечения.

171. Способ по п. 166 - 170, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в первый день первого курса лечения.

172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в первый день каждого нового курса лечения или в течение приблизительно трех дней с первого дня нового курса лечения.

173. Способ по любому из пп. 166 - 172, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят однократно во время каждого курса.

174. Способ по любому из пп. 157 - 173, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

175. Способ по п. 174, отличающийся тем, что рак характеризуется высокой экспрессией PD-L1.

176. Способ по п. 174, отличающийся тем, что рак характеризуется низкой экспрессией PD-L1.

177. Способ по любому из пп. 1 - 176, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят в виде пероральной дозы.

178. Способ по п. 177, отличающийся тем, что пероральную дозу вводят в одной или более единичных лекарственных формах.

179. Способ по п. 178, отличающийся тем, что одна или более единичных лекарственных форм представляют собой капсулы и/или таблетки.

180. Способ по любому из пп. 1 - 179, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой агент, который ингибирует PARP-1 и/или PARP-2.

181. Способ по любому из пп. 1 - 180, отличающийся тем, что ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба, IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба, NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба, ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба, SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба, велипариба, WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных.

182. Способ по п. 181, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб или велипариб.

183. Способ по п. 182, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой нирапариб.

184. Способ по п. 183, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой свободное основание нирапариба, тозилат нирапариба или моногидрат тозилата нирапариба, или любую их комбинацию.

185. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

186. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L; TP53 или RB1 и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

187. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

188. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

189. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапароба указанному страдающему раком пациенту.

190. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапароба указанному страдающему раком пациенту.

191. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L, и

введение нирапароба указанному страдающему раком пациенту.

192. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF,

NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1, и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

193. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L;

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

194. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

195. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

196. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

197. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

198. Способ лечения рака, указанный способ включает:

идентификацию страдающего раком пациента с недостаточностью по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному страдающему раком пациенту.

199. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC; и

введение нирапариба указанному пациенту.

200. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

201. Способ по п. 199 или 200, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

202. Способ по п. 199 или 200, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, или TP53, или RB1.

203. Способ по п. 199 или 200, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

204. Способ по п. 199 или 200, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

205. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и

введение нирапариба указанному пациенту.

206. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

207. Способ по п. 205 или 206, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

208. Способ по п. 205 или 206, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

209. Способ по п. 205 или 206, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

210. Способ по п. 205 или 206, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

211. Способ по п. 205 или 206, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

212. Способ по п. 205 или 206, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

213. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапариба указанному пациенту.

214. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

215. Способ по п. 213 или 214, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

216. Способ по п. 213 или 214, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

217. Способ по п. 213 или 214, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

218. Способ по п. 213 или 214, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

219. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и

введение нирапариба указанному пациенту.

220. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

221. Способ по п. 219 или 220, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

222. Способ по п. 219 или 220, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

223. Способ по п. 219 или 220, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

224. Способ по п. 219 или 220, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

225. Способ по п. 219 или 220, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

226. Способ по п. 219 или 220, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

227. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапариба указанному пациенту.

228. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

229. Способ по п. 227 или 228, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

230. Способ по п. 227 или 228, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

231. Способ по п. 227 или 228, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

232. Способ по п. 227 или 228, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

233. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и

введение нирапариба указанному пациенту.

234. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

235. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

236. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

237. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

238. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

239. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

240. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

241. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2; и

введение нирапариба указанному пациенту.

242. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

243. Способ по п. 241 или 242, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

244. Способ по п. 241 или 242, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

245. Способ по п. 241 или 242, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

246. Способ по п. 241 или 242, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

247. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L; и

введение нирапариба указанному пациенту.

248. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает:

идентификацию указанного пациента, причем у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1; и

введение нирапариба указанному пациенту.

249. Способ по п. 247 или 248, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

250. Способ по п. 247 или 248, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

251. Способ по п. 247 или 248, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

252. Способ по п. 247 или 248, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

253. Способ по п. 247 или 248, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

254. Способ лечения рака, указанный способ включает введение нирапариба страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

255. Способ лечения рака, указанный способ включает введение нирапариба страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

256. Способ по п. 254 или 255, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

257. Способ по п. 254 или 255, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

258. Способ по п. 254 или 255, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

259. Способ по п. 254 или 255, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

260. Способ лечения рака, указанный способ включает введение нирапариба страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L.

261. Способ лечения рака, указанный способ включает введение нирапариба страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

262. Способ по п. 260 или 261, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

263. Способ по п. 260 или 261, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

264. Способ по п. 260 или 261, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

265. Способ по п. 260 или 261, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

266. Способ по п. 260 или 261, указанный способ включает введение нирапариба страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

267. Способ по п. 260 или 261, указанный способ включает введение нирапариба страдающему раком пациенту, у которого установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

268. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

269. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-

рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

270. Способ по п. 268 или 269, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

271. Способ по п. 268 или 269, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

272. Способ по п. 268 или 269, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

273. Способ по п. 268 или 269, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

274. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5,

PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L.

275. Способ повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

276. Способ по п. 274 или 275, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

277. Способ по п. 274 или 275, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

278. Способ по п. 274 или 275, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

279. Способ по п. 274 или 275, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

280. Способ по п. 274 или 275, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

281. Способ по п. 274 или 275, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

282. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

283. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

284. Способ по п. 282 или 283, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

285. Способ по п. 282 или 283, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

286. Способ по п. 282 или 283, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

287. Способ по п. 282 или 283, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

288. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L.

289. Способ уменьшения опухолей или ингибирования роста опухолевых клеток у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2,

XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

290. Способ по п. 288 или 289, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

291. Способ по п. 288 или 289, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

292. Способ по п. 288 или 289, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

293. Способ по п. 288 или 289, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

294. Способ по п. 288 или 289, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

295. Способ по п. 288 или 289, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет

собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

296. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

297. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

298. Способ по п. 296 или 297, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

299. Способ по п. 296 или 297, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

300. Способ по п. 296 или 297, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

301. Способ по п. 296 или 297, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

302. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L.

303. Способ индукции иммунного ответа у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

304. Способ по п. 302 или 303, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

305. Способ по п. 302 или 303, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет

собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

306. Способ по п. 302 или 303, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

307. Способ по п. 302 или 303, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

308. Способ по п. 302 или 303, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

309. Способ по п. 302 или 303, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

310. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

311. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM,

ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP1 или RB1.

312. Способ по п. 310 или 311, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

313. Способ по п. 310 или 311, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

314. Способ по п. 310 или 311, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

315. Способ по п. 310 или 311, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

316. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276,

POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D или RAD54L.

317. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у пациента с расстройством, которое отвечает на ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), указанный способ включает введение нирапариба указанному пациенту, причем у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, RFC2, XRCC6, POLD2, PCNA, RPA1, RPA2, ERCC3, UNG, ERCC5, MLH1, LIG1, MSH6, POLD4, RFC5, DDB2 /// LHX3, POLD1, FANCG, POLB, XRCC1, MPG, ERCC1, TDG, FANCA, RFC4, RFC3, APEX2, RAD1, EXO1, FEN1, MLH3, MGMT, RAD51, XRCC4, RECQL, ERCC8, FANCC, OGG1, MRE11A, RAD52, WRN, XPA, BLM, MSH3, POLE2, RAD51C, LIG4, ERCC6, LIG3, RAD17, XRCC2, MUTYH, RFC1, RAD50, DDB1, XRCC5, PARP1, POLE3, XPC, MSH2, RPA3, MBD4, NTHL1, PMS2 /// PMS2CL, UNG2, APEX1, ERCC4, RECQL5, MSH5, POLD3, ERCC2, RECQL4, PMS1, ZFP276, POLE, XRCC3, NBN, SMUG1, FANCF, NEIL1, FANCE, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

318. Способ по п. 316 или 317, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L.

319. Способ по п. 316 или 317, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53 или RB1.

320. Способ по п. 316 или 317, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

321. Способ по п. 316 или 317, отличающийся тем, что у указанного пациента присутствует недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет

собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 или RB1.

322. Способ по п. 316 или 317, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2.

323. Способ по п. 316 или 317, отличающийся тем, что у указанного пациента установлена недостаточность по меньшей мере в одном гене, который представляет собой: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L или XRCC2, TP53 или RB1.

324. Способ по любому из пп. 185 - 323, отличающийся тем, что у пациента нет недостаточности в BRCA1 и BRCA2.

325. Способ по любому из пп. 185 - 323, отличающийся тем, что у пациента есть рецидивирующий рак, который представляет собой рак яичников, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак.

326. Способ по п. 325, отличающийся тем, что пациент прошел по меньшей мере один курс химиотерапии на основе платины или по меньшей мере два курса химиотерапии на основе платины, и отличающийся тем, что у пациента наблюдают полный или частичный ответ на указанную химиотерапию на основе платины.

327. Способ по любому из пп. 185 - 323, отличающийся тем, у пациента есть рак, который представляет собой рак поджелудочной железы.

328. Способ по любому из пп. 185 - 323, отличающийся тем, у пациента есть рак, который представляет собой рак легких.

329. Способ по любому из пп. 185 - 323, отличающийся тем, у пациента есть рак, который представляет собой немелкоклеточный рак легких.

330. Способ по п. 327, дополнительно включающий введение ингибитора PD-1.

331. Способ по любому из пп. 185 - 330, отличающийся тем, что нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе в количестве, эквивалентном по меньшей мере 100 мг свободного основания нирапариба.

332. Способ по п. 331, отличающийся тем, что нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба.

333. Способ по п. 331, отличающийся тем, что нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе в количестве, эквивалентном приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба.

334. Способ по п. 333, отличающийся тем, что первоначальная пероральная доза нирапариба, которую вводят пациенту, представляет собой количество, эквивалентное приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба.

335. Способ по п. 331, отличающийся тем, что нирапариб вводят ежедневно в пероральной дозе в количестве, эквивалентном приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба.

336. Способ по п. 335, включающий

введение пациенту пероральной дозы нирапариба в количестве, эквивалентном приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба, в течение некоторого периода времени; и

введение нирапариба пациенту в сниженной пероральной дозе в количестве, эквивалентном приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба.

337. Способ по любому из пп. 185 - 336, отличающийся тем, что пероральную дозу вводят в одной или более единичных лекарственных формах.

338. Способ по п. 337, отличающийся тем, что одна или более единичных лекарственных форм представляют собой капсулы.

339. Способ по п. 337, отличающийся тем, что одна или более единичных лекарственных форм представляют собой таблетки.

340. Способ по любому из пп. 337 - 339, отличающийся тем, что одна или более единичных лекарственных форм содержат нирапариб в количестве, эквивалентном приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба.

341. Способ по любому из пп. 185 - 340, отличающийся тем, что введенный нирапариб содержит моногидрат тозилата нирапариба.

342. Способ по любому из пп. 185 - 341, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических агентов в комбинации с введением нирапариба.

343. Способ по п. 342, включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с введением нирапариба.

344. Способ по п. 343, включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа в комбинации с нирапарибом.

345. Способ по п. 344, включающий введение одного, двух или трех ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

346. Способ по п. 344 или 345, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой агент, который ингибирует передачу сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибирует белок 3, содержащий Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) или Т-клеточный иммунорецептор с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT).

347. Способ по любому из пп. 344 - 346, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3).

348. Способ по любому из пп. 344 - 346, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4).

349. Способ по любому из пп. 344 - 346, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3).

350. Способ по любому из пп. 344 - 346, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор Т-клеточного иммунорецептора с доменом иммуноглобулина и доменом ITIM (TIGIT).

351. Способ по любому из пп. 344 - 346, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор передачи сигналов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1).

352. Способ по п. 351, дополнительно включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина (TIM-3).

353. Способ по п. 351 или 352, дополнительно включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3).

354. Способ по любому из пп. 351 - 353, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой антитело.

355. Способ по п. 354, отличающийся тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из BGB-A317, BI 754091, IB1308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, атезолизумаба, авелумаба, CX-072, дурвалумаба, FAZ053, LY3300054, или милламолекулы PD-L1, или их производных.

356. Способ по любому из пп. 351 - 353, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 представляет собой агент против PD-L1/L2.

357. Способ по п. 356, отличающийся тем, что агент против PD-L1/L2 представляет собой антитело.

358. Способ по п. 357, отличающийся тем, что агент против PD-L1 на основе антител представляет собой атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, милламолекулу PD-L1 или их производные.

359. Способ по любому из пп. 351 - 358, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят внутривенно.

360. Способ по любому из пп. 351 - 359, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 и нирапариб вводят 21-дневными курсами лечения или 28-дневными курсами лечения.

361. Способ по п. 360, отличающийся тем, что каждый из ингибитора передачи сигналов PD-1 и нирапариба вводят в течение

по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати 21-дневных курсов лечения; или

по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати 28-дневных курсов лечения.

362. Способ по п. 360 или 361, отличающийся тем, что каждый из ингибитора передачи сигналов PD-1 и нирапариба вводят 21-дневными курсами лечения.

363. Способ по п. 360 или 361, отличающийся тем, что каждый из ингибитора передачи сигналов PD-1 и нирапариба вводят 28-дневными курсами лечения.

364. Способ по любому из пп. 360 - 363, отличающийся тем, что нирапариб вводят один раз в день в курсе лечения.

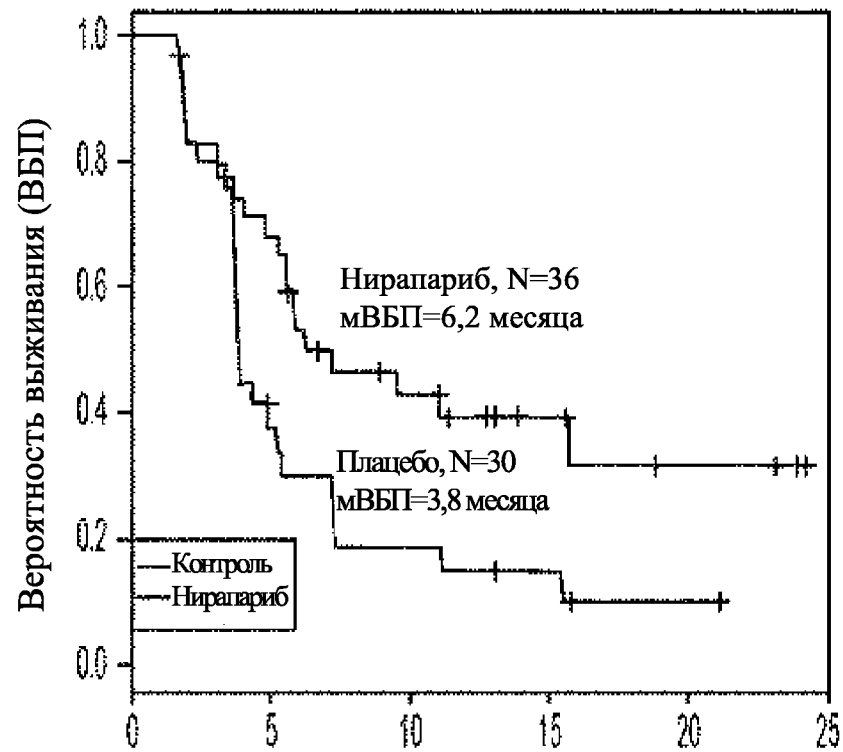
365. Способ по п. 360 - 364, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в первый день первого курса лечения.

366. Способ по п. 365, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят в первый день каждого нового курса лечения или в течение приблизительно трех дней с первого дня нового курса лечения.

367. Способ по любому из пп. 360 - 366, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов PD-1 вводят однократно во время каждого курса.

Фиг. 1А

DDR-BRCA+

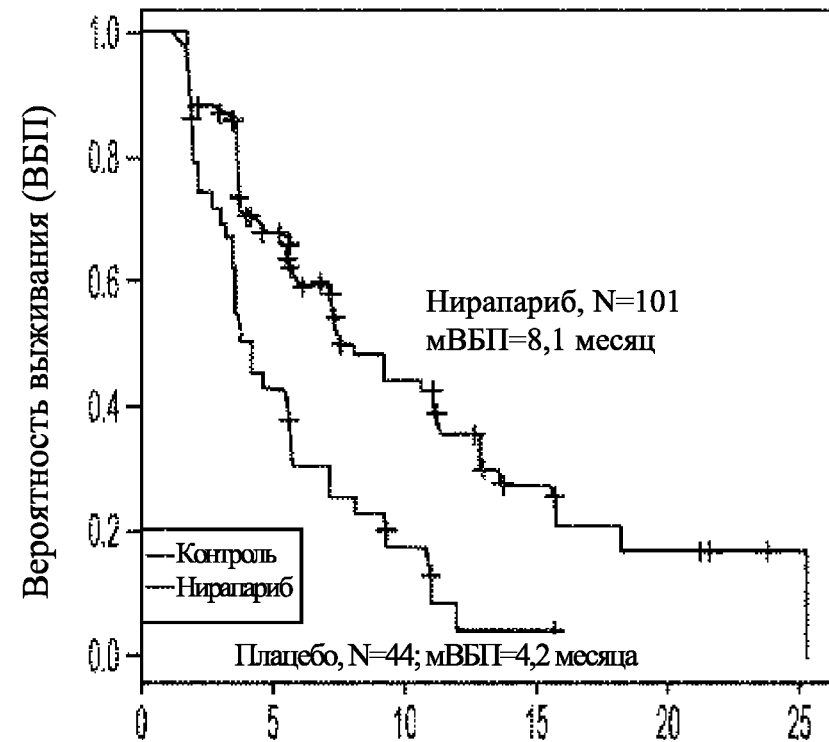


Время до события (ВВП), месяцы

Нестратифицированный анализ
Логранговый критерий, р-значение=0,018
Отношение рисков (95% ДИ): 0,50 (0,28, 0,90)

Фиг. 1В

DDR-BRCA+

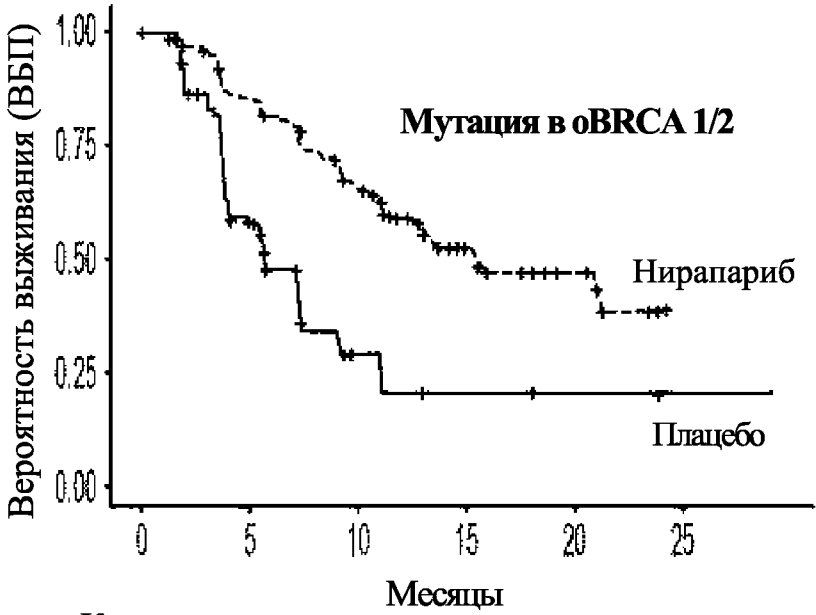


Время до события (ВВП), месяцы

Нестратифицированный анализ
Логранговый критерий, р-значение=1,0e-4
Отношение рисков (95% ДИ): 0,44 (0,29, 0,68)

Фиг. 2А

Мутация в оBRCA 1/2	Медиана ВБП	Отношение рисков (95% ДИ)	р-значение
Нирапариб	15.4	0.3 (0.20-0.47)	2.5e-8
Плацебо	5.8		

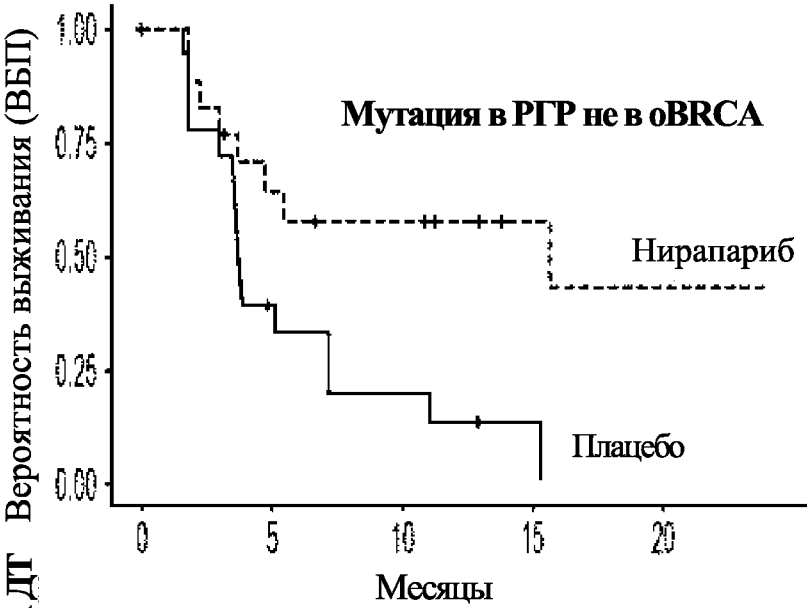


BRCAмут	Количество с риском					
	0	5	10	15	20	25
--	64	31	10	3	2	1
—	138	110	80	43	15	0

Месяцы

Фиг. 2В

Мутация в РГР не в оBRCA	Медиана ВБП	Отношение рисков (95% ДИ)	р-значение
Нирапариб	15.7	0.25 (0.09-0.70)	0.006
Плацебо	3.7		



РГР15 мут и BRCA ДТ	Количество с риском				
	0	5	10	15	20
--	18	6	3	1	0
—	18	10	8	4	3

Месяцы

Фигура 3

- ☐ РГР би
- ☐ РГР моно
- ☐ РГР функциональная би

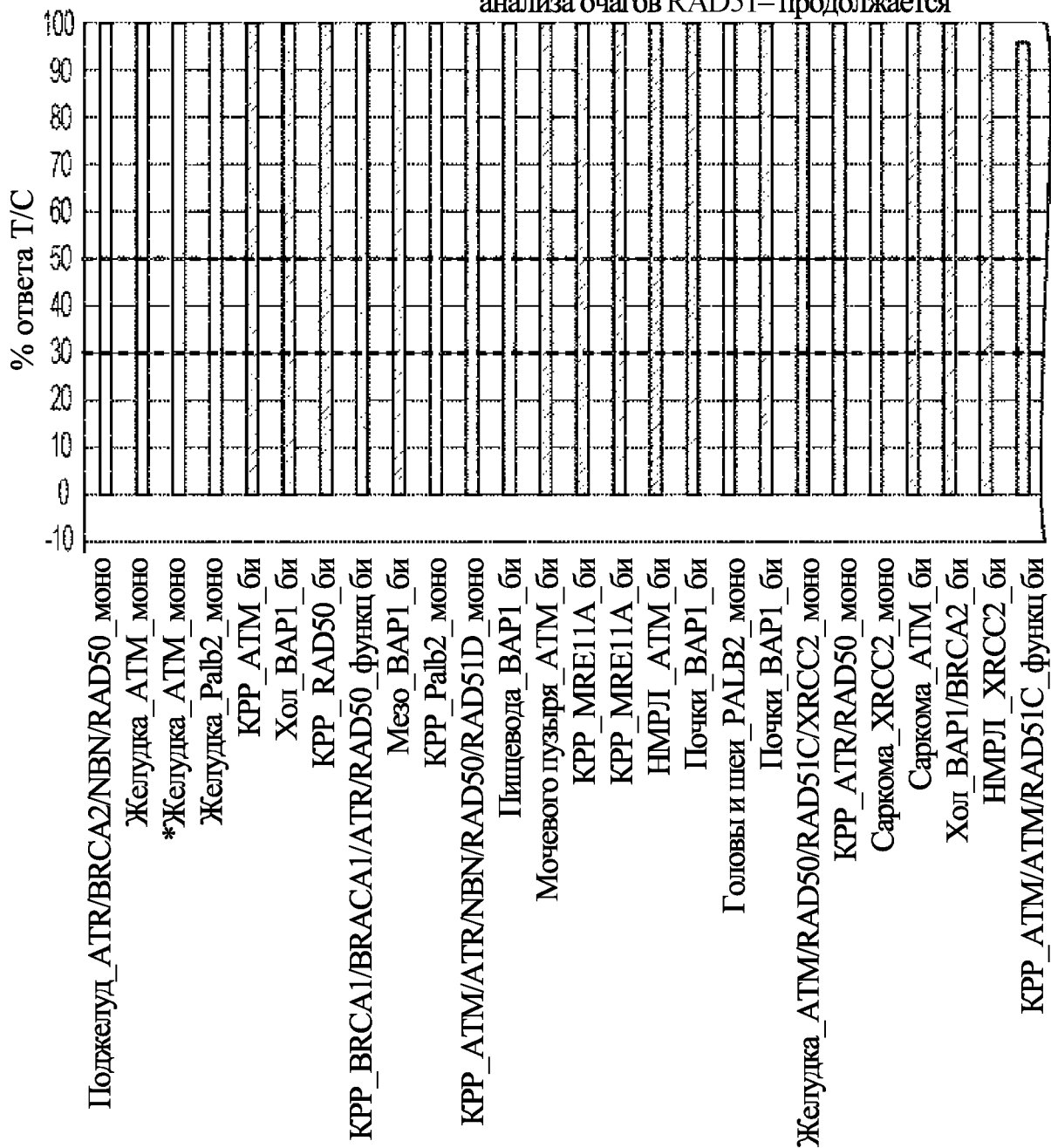
Доза нирапариба:

50 мг/кг QD, 28 дней или дольше, n=3

*Статус мутации в РГР подтвержден

-Статус мутации в РГР предстоит определить – оставшиеся модели – продолжается

-Характеристика эффективности ГР с помощью анализа очагов RAD51 – продолжается



*Исследование продолжается (дни 21-40)

Фигура 3, продолжение

- ☐ РГР би
- ☐ РГР моно
- ☐ РГР функциональная би

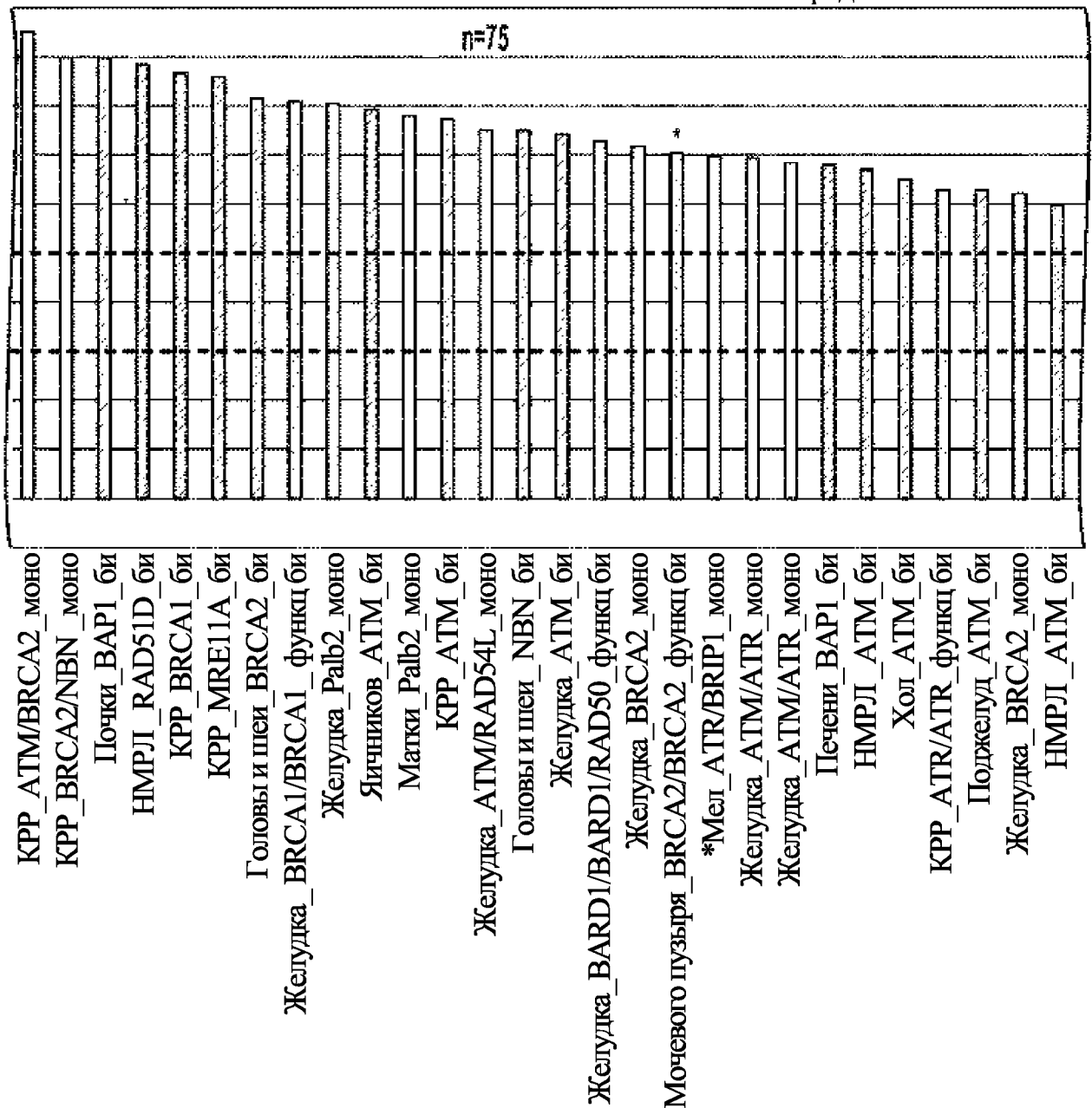
Доза нирапариба:

50 мг/кг QD, 28 дней или дольше, n=3

*Статус мутации в РГР подтвержден

-Статус мутации в РГР предстоит определить – оставшиеся модели – продолжается

-Характеристика эффективности ГР с помощью анализа очагов RAD51 – продолжается



40 РГР биаллельных, 25 РГР моноаллельных, 10 функциональных биаллельных

Фигура 3, продолжение

- ☐ РГР би
- ☐ РГР моно
- ☐ РГР функциональная би

Доза нирапариба:

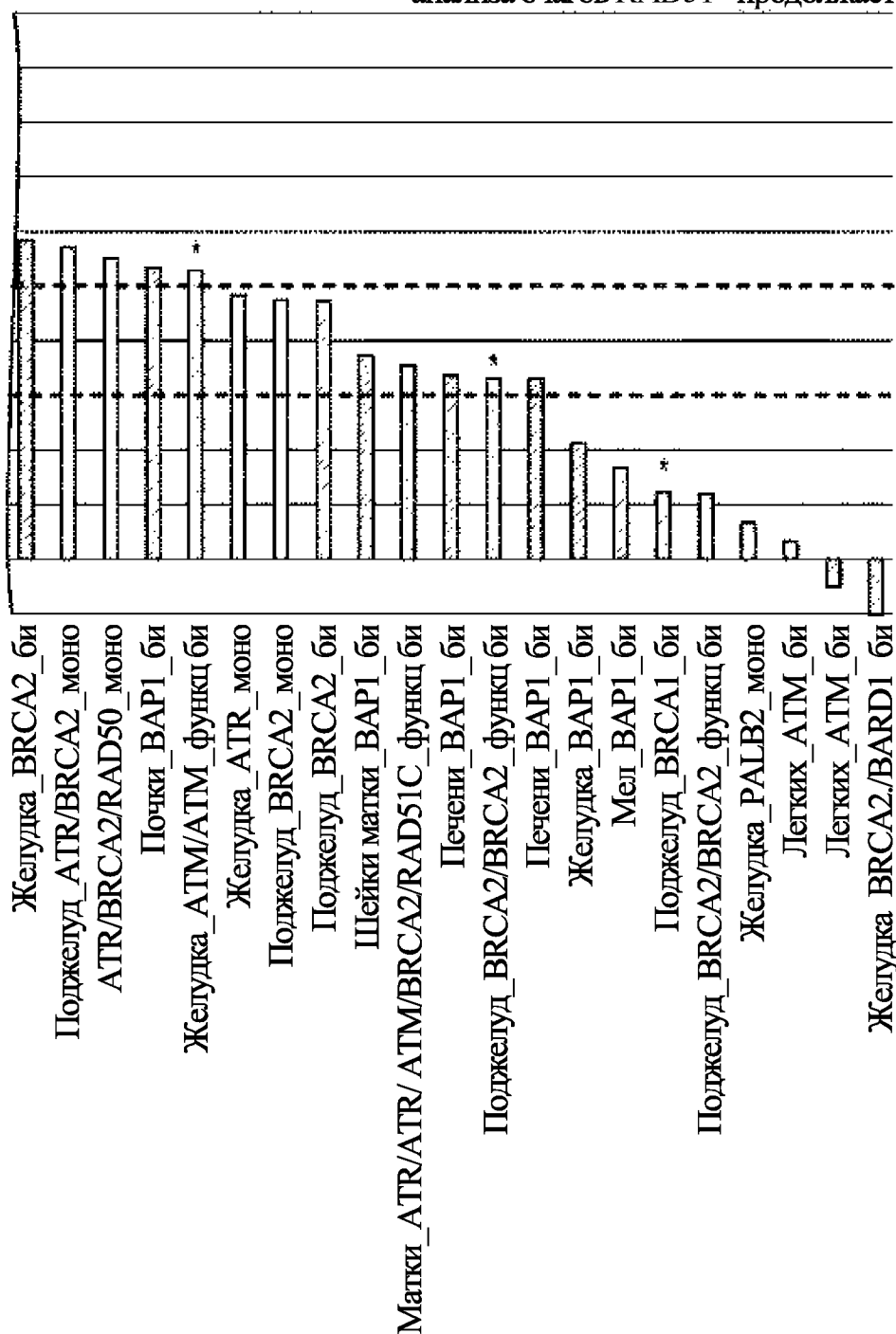
50 мг/кг QD, 28 дней или дольше, n=3

*Статус мутации в РГР подтвержден

-Статус мутации в РГР предстоит определить –

оставшиеся модели – продолжается

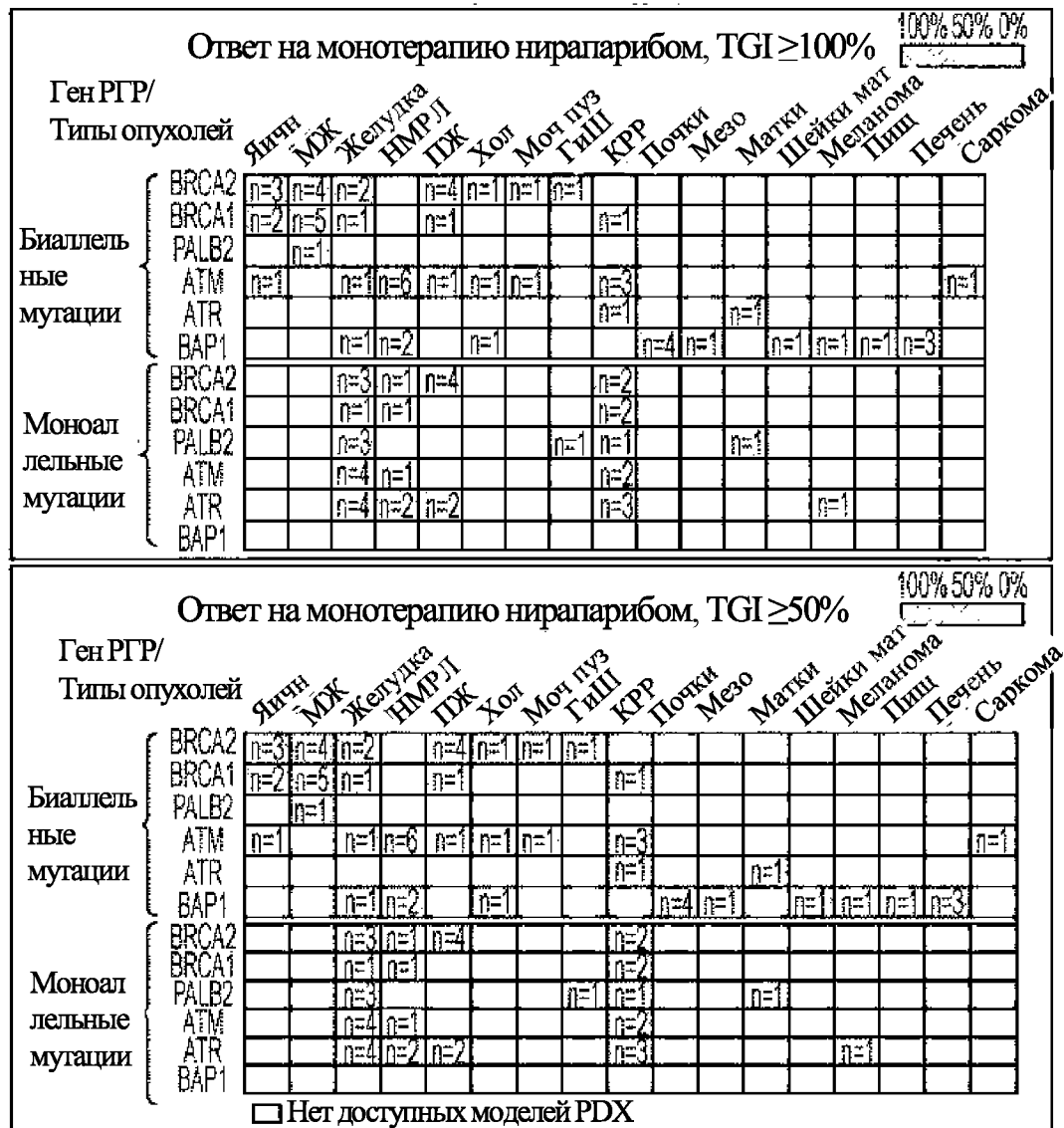
-Характеристика эффективности ГР с помощью анализа очагов RAD51 – продолжается



Фигура 4

Скрининг in vivo: исследование РГРмут PDX

(n=87, 17 типов опухолей)



**РГРмут PDX: геномные нарушения только в репарации ДНК, приводящие к потенциальным мутациям с утратой функции - сдвигу рамки считывания и приобретению стоп-кодона - в 18 генах РГР, т.е., функциональные свойства данных мутаций необходимо проверить в анализе очагов RAD51.

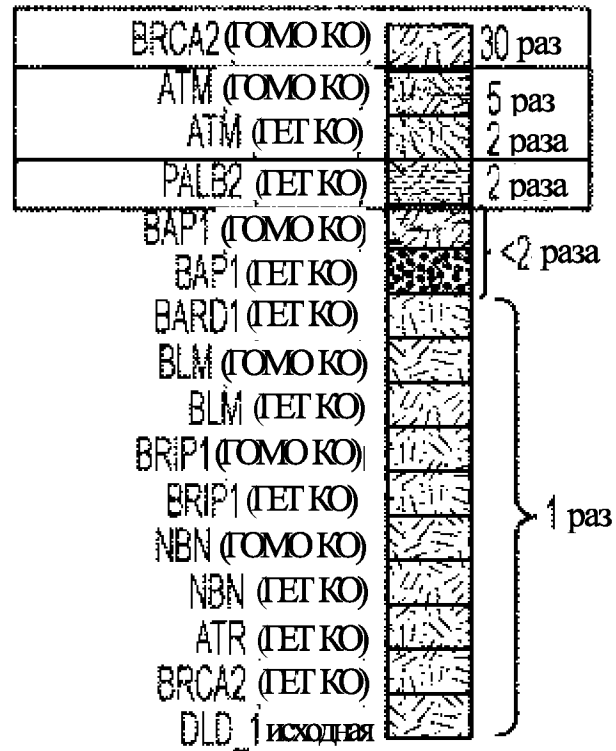
Яичн - рак яичников; МЖ – рак молочной железы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легких; ПЖ – рак поджелудочной железы; КРР – колоректальный рак; Мезо – мезотелиома; Хол – холангиокарцинома; ГиШ – рак головы и шеи; Пищ – рак пищевода.

Фигура 5

Линии клеток DL D-1 с нокаутом (КО) 11 генов РГР

Чувствительность к нирапарибу

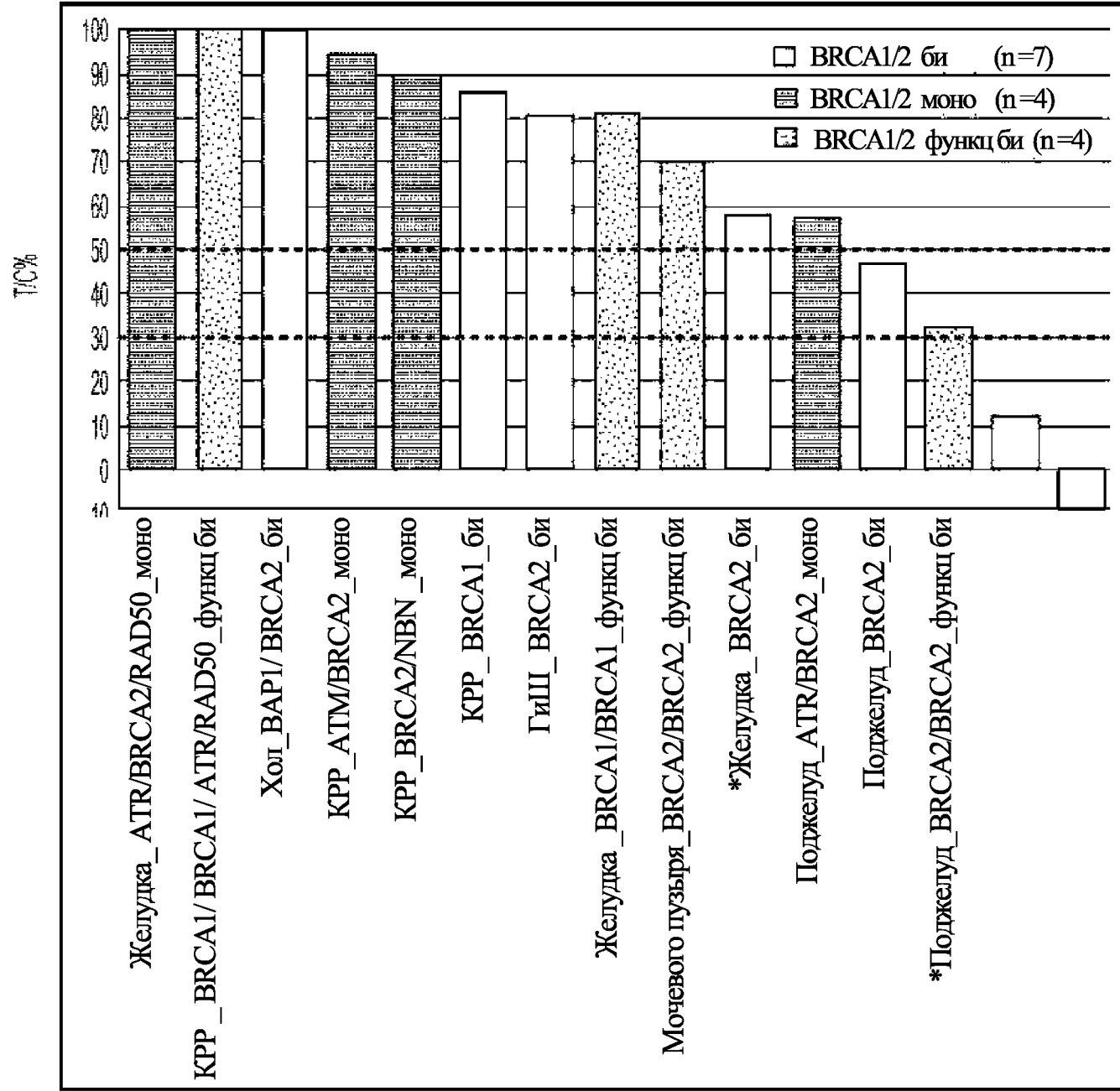
Кратность разницы



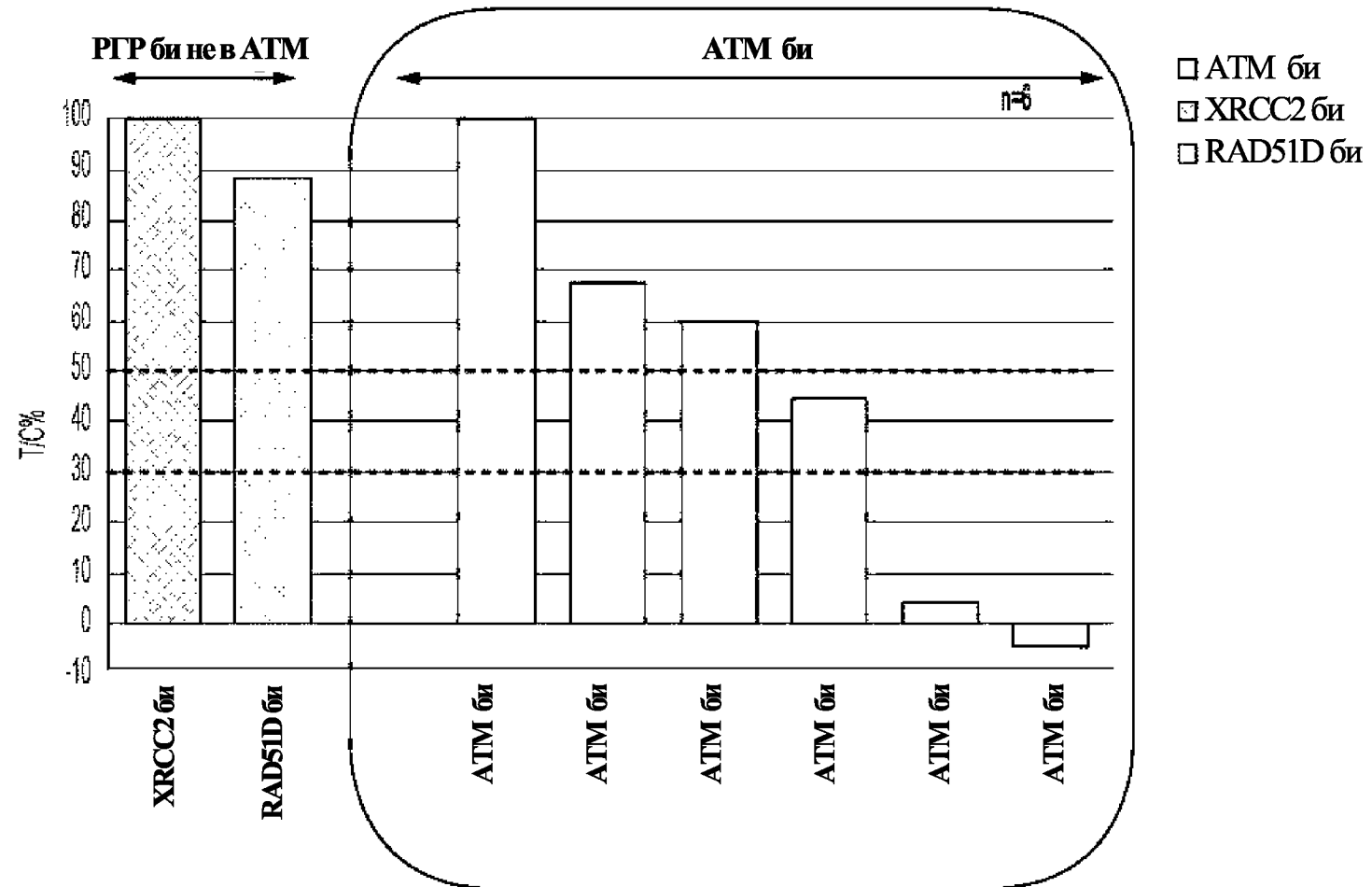
*Протестированные в 3-мерном анализе клоногенности 10-точечные титрования дозы нирапариба через 14 дней

*n=2 повтора в процессе

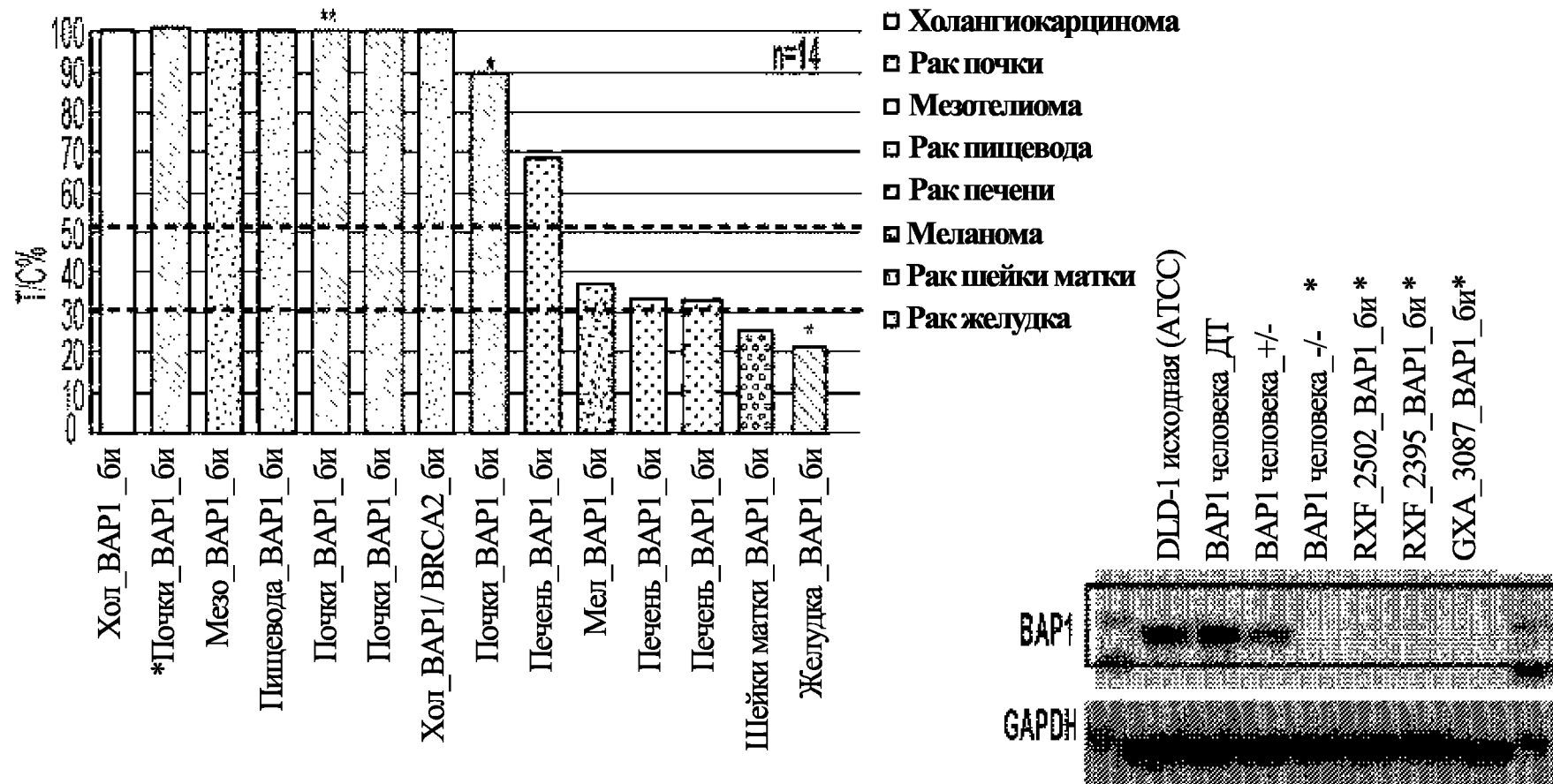
Фигура 6



Фигура 7



Фигура 8



*Исследование продолжается (день 14)

**Данные по эффективности для 1 оставшейся модели PDX рака почки с биаллельной мутацией BAP1

Фигура 9

