

Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников

С.В. Хохлова, ORCID: 0000-0002-4121-7228, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В 2011 г. стандартный подход к лечению первичного рака яичников (РЯ) включал циторедуктивную операцию, которую можно было проводить после 2–3 курсов неoadъювантной химиотерапии, и химиотерапию, состоящую из препаратов платины и таксанов. Такой подход был предусмотрен для всех больных, вне зависимости от гистологического строения опухоли и каких-либо молекулярно-биологических и генетических факторов. Наиболее полное представление о тактике ведения и лечения больных можно составить на примере лечения конкретной пациентки. Пациентке, обратившейся по поводу РЯ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2011 г., было проведено стандартное первичное лечение и лечение последующих рецидивов заболевания, которое сопровождалось различного вида нежелательными явлениями, приводившими к плохому качеству жизни больной. Данные о том, что у части больных РЯ выявляется значимая для прогноза и лечения мутация BRCA1/2, появились позже и, к сожалению, знание о наличии у женщины значимой герминальной мутации BRCA1 уже не принесло пользы. Продолжительность жизни этой пациентки составила 47 мес., это средняя продолжительность жизни при РЯ IIIС стадии.

К настоящему времени произошли колоссальные изменения в первичном лечении РЯ. Если бы у данной пациентки диагноз низкодифференцированной аденокарциномы яичников IIIС стадии был установлен сегодня, конечно же, мутация BRCA1 была бы определена на этапе проведения химиотерапии 1-й линии, и в случае полного или частичного эффекта лечения мы назначили бы пациентке олапариб в поддерживающем режиме. Учитывая, что у больных в исследовании SOLO-1 на терапии олапарибом медиана выживаемости без прогрессирования еще не достигнута и только приближается к 54 мес., можно предположить, что у данной больной даже первый рецидив мог не развиться.

Ключевые слова: рак яичников, BRCA, олапариб, рецидив рака яичников, система репарации ДНК, поддерживающая терапия

Для цитирования: Хохлова С.В. Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников. *Медицинский совет.* 2020;(9):128–135. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-128-135.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Is it possible to improve primary therapy of advanced ovarian cancer?

Svetlana V. Khokhlova, ORCID: 0000-0002-4121-7228, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In 2011, a standard approach to the treatment of primary ovarian cancer (OC) included a cytoreductive surgery, which could be performed after 2–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy, and chemotherapy consisting of platinum and taxanes. Such approach was provided for all patients, regardless of tumour histology and any molecular biological and genetic factors. The most complete picture of management and therapy of patients can be made using the treatment of a specific patient as an example. After application to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2011, the patient with OC received standard primary therapy and subsequent treatment of the recurrent disease, which was accompanied by various types of adverse events resulting in the poor quality of life for the patient. The data that some patients with OC have a BRCA1/2 mutation that is significant for prognosis and treatment came to hand later and, unfortunately, the awareness of a significant germinal BRCA1 mutation was of no use to the woman any longer. The life expectancy of this patient was 47 months. This is the average life expectancy for patients with stage IIIС OC.

Major changes have been brought in the primary therapy of OC. If a diagnosis of low-grade IIIС ovarian adenocarcinoma was established in this patient today, needless to say that the BRCA1 mutation would be identified during the first-line chemotherapy, and in case of full or partial treatment effect, we would prescribe olaparib as maintenance therapy to the patient. Considering the fact that the median progression-free survival has not yet been achieved in the patients of SOLO-1 study, who received olaparib therapy, and is only approaching 54 months, it can be assumed that even the first relapse could not have developed in this patient.

Keywords: ovarian cancer, BRCA, olaparib, recurrence of ovarian cancer, DNA repair system, supportive care

For citation: Khokhlova S.V. Is it possible to improve primary therapy of advanced ovarian cancer? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):128–135. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-128-135.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичников (РЯ) является одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований у женщин. У 70–80% пациенток при первичном обращении диагностируется уже III–IV стадия заболевания [1, 2]. Первичное лечение включает в себя применение агрессивной циторедуктивной операции и системной первичной или неоадьювантной химиотерапии (ХТ). Даже несмотря на полную циторедукцию и полную ремиссию после ХТ, у большинства пациенток развивается рецидив заболевания. Поэтому изучение возможностей поддерживающей терапии, целью которой является увеличение интервала без прогрессирования и, как следствие, общей выживаемости (ОВ), является крайне актуальным. В настоящее время мы располагаем данными большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований, в которых изучались оптимальный режим 1-й линии ХТ, польза неоадьювантной ХТ, а также влияние поддерживающей терапии при первичном РЯ. Однако, несмотря на значительное увеличение времени до первого прогрессирования, ОВ остается низкой.

Сегодня мы должны переосмыслить «универсальный для всех» подход к первичному лечению РЯ с учетом новых данных о значительно большем проценте выявления BRCA-мутаций при РЯ и с появлением новой эффективной опции для лечения этой таргетной группы больных, у которых возможно существенно увеличить продолжительность жизни.

Как можно увеличить выживаемость и улучшить качество жизни пациенток в современных условиях, продемонстрируем на примере лечения конкретных больных.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 1968 г. р., обратилась в январе 2011 г. с жалобами на увеличение живота в объеме, болевой синдром внизу живота, слабость, одышку при физической нагрузке. При обследовании выявлен высокий уровень маркера СА-125 – до 2260 МЕ/мл и кистозно-солидно измененные яичники, которые были в едином конгломерате с маткой, определялись метастазы по брюшине, образуя сливную диссеминацию по брюшине малого таза, выявлен метастатически измененный большой сальник и выраженный асцит. С учетом всей клинической картины и данных цитологического исследования асцита (аденокарцинома) по классификации TNM и FIGO определена Т3СNxM0, IIIC стадия заболевания.

В связи с распространенностью заболевания и средней тяжестью состояния больной было решено начать лечение с неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). С 06.02.2011 по 21.03.2011 проведено 3 курса НАХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 6, 1 раз в 3 нед., отмечалось уменьшение размеров метастазов по брюшине и снижение маркера до 120 МЕ/мл.

09.04.2011 проведена операция в объеме экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника в неоптимальном объеме. Остаточная опухоль составила

около 15 мм в виде участка опухолевой инфильтрации малого таза. При гистологическом исследовании послеоперационного материала была определена папиллярная серозная цистаденокарцинома яичников с метастазами в большом сальнике и по брюшине аналогичного строения. С 26.04.2011 по 04.07.2011 проведено еще 3 курса ХТ в прежнем режиме с полным клиническим эффектом по данным УЗИ и маркера (22 МЕ/мл). В результате проведенного лечения у пациентки появилось онемение кончиков пальцев рук и подошв стоп, что было расценено доктором как проявления полинейропатии 1-й ст. в результате токсичности ХТ. Затем пациентка находилась под динамическим наблюдением. Данное лечение было выбрано согласно рекомендациям NCCN, ESMO, RUSSCO 2011 г. (табл. 1).

- **Таблица 1.** Варианты первичного лечения рака яичников: рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO 2011 г. [3–15]
- **Table 1.** Treatment options in primary ovarian cancer: guidelines of NCCN, ESMO, RUSSCO 2011 [3–15]

Режимы ХТ 1-й линии при III–IV ст. РЯ	Способ проведения ХТ
Паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин АUC 5 или 6	Каждые 3 нед.
Паклитаксел 80 мг/м ² в еженедельном режиме + карбоплатин АUC 5/6	Каждые 3 нед.
Пегилированный доксорубицин 30 мг/м ² + карбоплатин АUC 5	Каждые 3 нед.
Паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин АUC 5 или 6 + бевацизумаб 15 или 7,5 мг/кг	Каждые 3 нед., далее бевацизумаб в поддерживающем режиме 12 или 15 мес.
Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 100 мг/м ² в/бр во 2-й день + паклитаксел 60 мг/м ² в/бр в 8-й день	Каждые 3 нед. для оптимально оперированных больных
Доксорубицин 50 мг/м ² + циклофосфамид 500 мг/м ² + цисплатин 50 мг/м ²	Каждые 3 нед.
Карбоплатин АUC 5–6	Каждые 3 нед.

В январе 2012 г. при очередном обследовании у пациентки отмечен рост маркера до 400 МЕ/мл без каких-либо жалоб. В марте 2012 г. (через 8 мес. после окончания 1-й линии ХТ) у больной появились жалобы на увеличение живота в объеме, при обследовании (УЗИ брюшной полости и малого таза) отмечено прогрессирование процесса (появились метастазы по брюшине, асцит и повышение СА-125 до 1125 МЕ/мл). Явления полинейропатии 1-й ст. у пациентки сохранялись. Пациентке было предложено лечение в соответствии со стандартом терапии платиночувствительного рецидива РЯ (платиночувствительный рецидив – это рецидив, возникающий более чем через 6 мес. после окончания ХТ 1-й линии) на 2012 г. (табл. 2).

С 25.03.2012 по 17.08.2012 пациентке проведено 6 курсов 2-й линии терапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й день + цисплатин 75 мг/м², 1 раз в 3 нед., с полным эффектом по объективным методам обследования (исчезновение всех видимых метастазов)

и нормализацией маркера СА-125 до 30 МЕ/мл. Переносила ХТ пациентка с явлениями тромбоцитопении 2-й ст., анемии 2-й ст., что требовало отсрочки лечения и редукции доз обоих цитостатиков. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В феврале 2013 г. у пациентки вновь появились жалобы на увеличение живота в объеме, боли внизу живота и запоры. При обследовании (УЗИ брюшной полости и малого таза) выявлено прогрессирующее состояние в виде появления метастазов по брюшине, выраженного асцита и увеличения маркера до СА-125 до 120 МЕ/мл (6 мес. после последнего курса ХТ). Больной предложено лечение согласно стандартам, рекомендованным основными онкологическими обществами для терапии платиночувствительных рецидивов РЯ (табл. 2).

С 24.02.2013 по 02.08.2013 пациентке проведено 8 курсов ХТ 3-й линии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 5 каждые 3 нед., с частичным эффектом по данным УЗИ. Из нежелательных явлений (НЯ) отмечалась нейтропения 4-й ст., что потребовало применения ГКСФ и привело к редукции доз препаратов. На тот момент проводилась научная программа по тестированию пациентов на носительство мутаций BRCA1/2, и у больной была выявлена герминальная мутация BRCA1-5382ins C.

Далее пациентка наблюдалась врачом, а в октябре 2013 г. у нее вновь появились жалобы на одышку, увеличение живота в объеме, сильные боли в животе. При УЗИ было подтверждено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в забрюшинных лимфоузлах, по брюшине, выраженного асцита и плеврита справа (2 мес. без лечения). Бесплатиновый интервал 2 мес. — это платинопорезистентный рецидив (возникающий ранее чем через 6 мес. после окончания предыдущей платиносодержащей ХТ).

● **Таблица 2.** Варианты лечения платинопорезистентного рецидива рака яичников: рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO 2012 г. [16–19]

● **Table 2.** Treatment Options in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: guidelines of NCCN, ESMO, RUSSCO 2012 [16–19]

Режимы ХТ, применяемые при платинопорезистентном рецидиве РЯ	Способ проведения ХТ
Паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин АUC 5 или 6	Каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й день + карбоплатин АUC 4	Каждые 3 нед.
Пегилированный доксорубин 30 мг/м ² + карбоплатин АUC 5	Каждые 3 нед.
Паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин АUC 5 или 6 + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.
Пегилированный доксорубин 30 мг/м ² + трабектедин 1,1 мг/м ²	Каждые 3 нед.
Пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м ² + карбоплатин АUC 5 + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й день + карбоплатин АUC 4 + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.

● **Таблица 3.** Варианты лечения платинопорезистентного рецидива рака яичников: рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO 2013 г. [20–23]

● **Table 3.** Treatment Options in recurrent platinum-resistant ovarian cancer: guidelines of NCCN, ESMO, RUSSCO 2013 [20–23]

Режимы ХТ, применяемые при платинопорезистентном рецидиве РЯ	Способ проведения ХТ
Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1, 8, 15-й день	Каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1, 8, 15-й день + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.
Пегилированный доксорубин 40 мг/м ²	Каждые 3 нед.
Топотекан 1,5 мг/м ² с 1-го по 5-й день	Каждые 3 нед.
Пегилированный доксорубин 30 мг/м ² + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.
Паклитаксел 80 мг/м ² в еженедельном режиме + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.
Топотекан 1,5 мг/м ² с 1-го по 5-й день + бевацизумаб 15 мг/кг	Каждые 3 нед.
Паклитаксел 80 мг/м ² в еженедельном режиме	Каждые 3 нед.

С 01.11.2013 по 05.07.2014 пациентка получила 10 курсов ХТ Келикс 40 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. с частичным эффектом (табл. 3).

Из НЯ отмечалось кровотечение из носа 1-й ст., повышение артериального давления до 150/100 мм рт. ст., которое корректировалось антигипертензивными препаратами, кожная токсичность 1-й ст.

В августе 2014 г. пациентка отметила появление головокружения, двоения в глазах, головных болей. При обследовании выявлены множественные метастазы в головной мозг. С сентября по октябрь 2014 г. была проведена лучевая терапия на головной мозг. Далее в связи с ухудшением состояния больной было проведено еще 2 линии ХТ без эффекта, в апреле 2015 г. пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Продолжительность жизни пациентки с момента постановки диагноза РЯ до смерти составила 47 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ДАННОЙ ПАЦИЕНТКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Сегодня стандартная терапия для пациенток с первично установленным диагнозом РЯ остается прежней: это циторедуктивная операция и платиносодержащая ХТ с возможным добавлением бевацизумаба пациенткам с III или IV стадиями заболевания в случае выполнения неоптимальной циторедуктивной операции [8, 11].

В настоящее время для выбора первичного лечения мы располагаем дополнительными сведениями о показателе мутации BRCA1/2 при РЯ и более подробным анализом эффективности бевацизумаба в зависимости от ряда факторов.

Учитывая более ранние данные исследований GOG-0218 и ICON-7, а также неоптимально проведенную операцию и наличие у пациентки III стадии процесса, можно было бы рассмотреть добавление бевацизумаба

к стандартной ХТ 1-й линии карбоплатином и паклитакселом. В исследовании GOG-0218 продемонстрировано значительное преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) – в 3,8 мес., отсутствие преимуществ по ОВ и достоверное преимущество по ОВ в 9,4 мес. у пациенток высокого риска (IV стадия, неоперабельные или неоптимально оперированные) в исследовании ICON-7 [8, 11]. Но ясность в вопрос о влиянии бевацизумаба на результаты лечения больных с наличием мутации BRCA1/2 внесена только опубликованным в 2019 г. подгрупповым анализом исследования GOG-0218 [24]. В данном исследовании из 1873 больных 1195 (63,8%) были проанализированы на наличие мутаций в системе гомологичной рекомбинации (HRR), у 148 (12,4%) пациенток выявлена мутация BRCA1, у 78 (6,5%) – мутация BRCA2, нарушения в системе HRR отмечены у 81 (6,8%) пациентки. У 324 больных с негативными герминальными мутациями были найдены соматические мутации в HRR (5,2% в гене BRCA1 и 2,5% – в BRCA2).

Патологические мутации в генах BRCA1, BRCA2 или других не-BRCA генах HRR были связаны с более длительной ВБП и ОВ относительно случаев без мутаций: при BRCA1-мутации ВБП составила 15,7 мес., при BRCA2-мутации – 21,6 мес., другие нарушения HRR – 16,0 мес., без каких-либо нарушений в системе репарации ДНК – 12,8 мес. Самая высокая ОВ была отмечена при наличии мутации BRCA2 – 75,2 мес., при BRCA1 – 55,3 мес., при других нарушениях в системе репарации ДНК – 56,0 мес. Медиана ОВ больных без мутации составила 42,1 мес. Таким образом, еще раз продемонстрирована лучшая выживаемость пациенток с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации.

В группе с наличием мутаций 101 пациентка получала бевацизумаб, а 86 были пролечены без бевацизумаба. В этой группе больных добавление бевацизумаба существенно не увеличило ВБП (медиана ВБП с бевацизумабом

составила 19,6 мес. против 15,4 мес. без бевацизумаба (HR 0,95, 95% ДИ 0,71–1,26, $p = 0,10$) (рис. 1).

А вот пациенткам без мутаций ($n = 581$) добавление бевацизумаба значительно увеличило ВБП (15,7 мес. против 10,6 мес., HR 0,71, 95% ДИ 0,60–0,85, $p = 0,0001$).

Таким образом, вероятно, бевацизумаб не увеличил бы отдаленные результаты первичного лечения нашей пациентки.

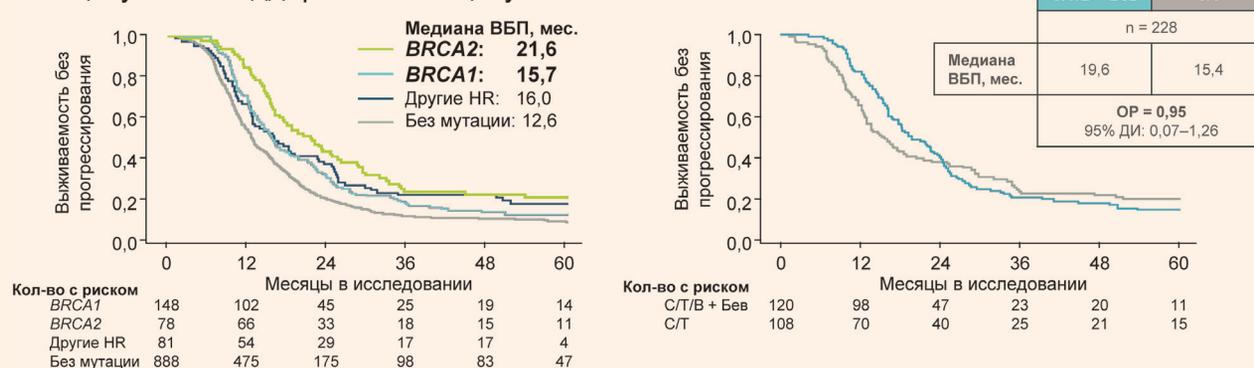
Гены BRCA1/2 участвуют в системе репарации ДНК, и мутации в этих генах выявляются у 1/3 женщин с РЯ. Данные виды опухолей отличаются лучшей 5-летней выживаемостью и чувствительностью к платиновой терапии. Сегодня уже известны препараты – ингибиторы PARP, которые блокируют восстановление ДНК в местах одноцепочечных разрывов, тем самым предотвращая восстановление однонитевых разрывов и генерируя двухцепочечные разрывы, которые не могут точно воспроизводиться при опухолях с дефектами в системе гомологичной рекомбинации (HRR), таких как опухоли с мутацией в BRCA1 или BRCA2 генах. Применение ингибиторов PARP приводит к накоплению повреждения ДНК и гибели опухолевых клеток [25–27].

Первый ингибитор PARP олапариб был одобрен в России в качестве поддерживающего лечения для женщин с чувствительным к производным платины рецидивом РЯ, у которых отмечен ответ на последний платиносодержащий режим. Сначала олапариб был одобрен только для больных с наличием мутации в генах BRCA, но получив позитивные результаты лечения олапарибом у пациенток без мутаций в данных генах, что, вероятно, связано с наличием у больных с платиночувствительным рецидивом других нарушений в системе HRR, с ноября 2019 г. его одобрили в России для лечения данного вида рецидива независимо от статуса BRCA¹ [28, 29].

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005941 от 26.11.2019.

- **Рисунок 1.** BRCAm при лечении стандартным режимом и бевацизумабом [24]
- **Figure 1.** BRCAm standard regimen and bevacizumab therapy [24]

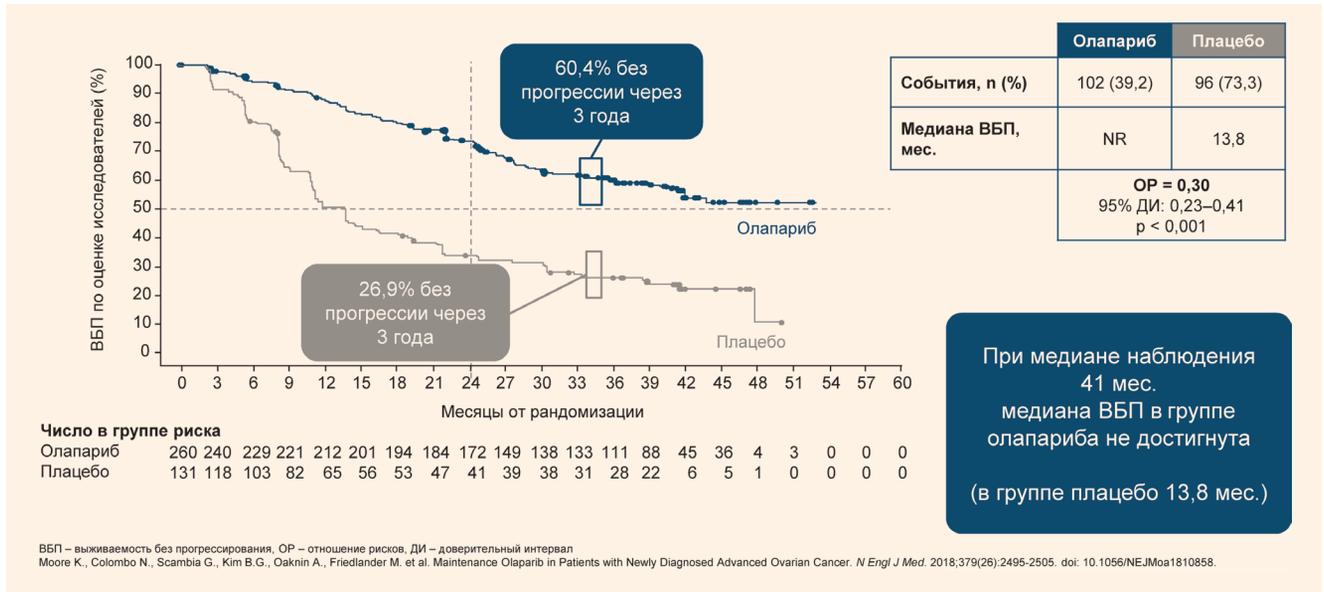
GOG 218: Карбоплатин/паклитаксел vs карбоплатин/паклитаксел + бевацизумаб с поддержкой бевацизумабом



1195/1873 (63%) пациентки, включенные в исследование, были протестированы на мутации в генах HRR или BRCA

С/Т/В=карбоплатин/паклитаксел; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; HRR=репарация путем гомологичной рекомбинации; ВБП – выживаемость без прогрессирования. Adapted from: Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S. et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327 [24].

● **Рисунок 2.** Исследование SOLO-1: олапариб снижает риск прогрессирования или смерти на 70% по сравнению с плацебо [30]
 ● **Figure 2.** SOLO-1 study: olaparib reduces the risk of progression or death by 70% compared with placebo [30]



Подтвердив достоверное преимущество олапариба в качестве поддерживающего лечения при рецидивах, продолжили его изучение в поддерживающем режиме после первичного лечения (фаза III SOLO1) у пациенток с BRCA1/2 герминальными или соматическими мутациями при полном или частичном эффекте после платиносодержащей ХТ. Поддерживающая терапия олапарибом предусматривалась в течение 2 лет.

С 2013 по 2015 г. в рандомизированное исследование была включена 391 пациентка, 260 пациенток получали олапариб и 130 – плацебо, 1 пациентка в группе плацебо отказалась от лечения. Характеристики пациенток были хорошо сбалансированы в обеих группах. У 82% пациенток в обеих группах был зафиксирован полный эффект, у 18% – частичный. В обеих группах у 95% пациенток показатели маркера CA-125 пришли в норму. Первичная циторедукция проведена 63% больных, 35% – интервальная. В основном рандомизация проводилась на основании определения статуса мутаций в генах BRCA1/2 местной лабораторией (210 пациенток), и у 181 больной мутационный статус был определен центральной лабораторией (Myriad или VGI). Далее проводилось подтверждение мутационного статуса центральной лабораторией. Центральное тестирование подтвердило наличие герминальной мутации в генах BRCA1/2 у 388 из 391 пациентки, 1 больная имела BRCA-вариант неопределенного значения, и у 2 выявлена соматическая BRCA-мутация.

Средняя продолжительность наблюдения составила 40,7 мес. (от 34,9 до 42,9 мес.) в группе олапариба и 41,2 мес. (от 32,2 до 41,6 мес.) в группе плацебо. Всего 123 пациентки (47%) в группе олапариба и 35 (27%) в группе плацебо завершили прием олапариба в 2 года в соответствии с протоколом, и 26 (10%) и 3 (2%), соответственно, продолжали прием плацебо в течение 2 лет. Из пациенток, которые получали плацебо 2 года, 13 после окончания протокола 17 мая 2018 г. начали получать олапариб.

Анализ первичной конечной точки был проведен после того, как у 198 из 391 пациентки было зафиксировано прогрессирование заболевания (зрелость данных 51%). В первичном анализе 3-годовой ВБП у 60% пациенток в группе олапариба не было зафиксировано прогрессирования заболевания, в группе плацебо – лишь у 27% (HR 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; p < 0,001) (рис. 2). Медиана ВБП с момента окончания курса ХТ в группе плацебо достигнута и составила 13,8 мес., в группе олапариба, разумеется, не достигнута.

В анализе ВБП, проведенном независимым центральным комитетом (зрелость данных 38%), в группе олапариба в течение 3 лет от окончания ХТ 69% пациенток не имели прогрессирования заболевания по сравнению с 35% в группе плацебо (HR для прогрессирования заболевания или смерти 0,28; 95% ДИ 0,20–0,39; p < 0,001).

Уже сейчас можно сказать, что медиана ВБП при использовании олапариба более чем на 36 мес. больше, чем при приеме плацебо.

При оценке 1-годичного интервала без прогрессирования 88% больных в группе олапариба не имели признаков прогрессирования процесса в сравнении с 51% в группе плацебо, и на период 4-летней оценки процесса 53% пациенток в группе олапариба не прогрессируют в сравнении с 11% в группе плацебо.

При анализе времени до второго прогрессирования (зрелость данных 31%), оцененного на 3 года, в группе олапариба 75% пациенток не имели признаков прогрессирования процесса по сравнению с 60% в группе плацебо (HR 0,50; 95% ДИ: 0,35–0,72; p < 0,001). Медиана времени до второго прогрессирования составила 41,9 мес. в группе плацебо и не достигнута в группе с олапарибом (рис. 3 и 4).

В промежуточном анализе ОВ (зрелость данных 21%) живы на момент 3-годового среза данных 84%

больных в группе олапариба и 80% в группе плацебо (HR 0,95; 95% ДИ 0,60–1,53). Медиана времени до первой последующей терапии или смерти составила 51,8 мес. в группе олапариба и 15,1 мес. в группе плацебо (HR 0,30; 95% ДИ 0,22–0,40).

Средняя продолжительность приема олапариба составила 24,6 мес. (диапазон от 0,0 до 52,0), что соответствует 2-летнему запланированному периоду приема. Средняя продолжительность приема плацебо составила 13,9 мес. (от 0,2 до 45,6), что соответствовало медиане ВБП в этой группе.

Наиболее распространенные НЯ, которые отмечались во время приема препарата и в течение 30 дней после его прекращения, представлены на *рисунке 5*.

Большинство случаев токсичности были 1-й или 2-й ст. Серьезные НЯ отмечены в 21% случаев в группе олапариба и в 12% случаев в группе плацебо. Самым частым тяжелым НЯ в группе олапариба была анемия с 22% случаев 3-й и 4-й ст. против 2% в группе плацебо.

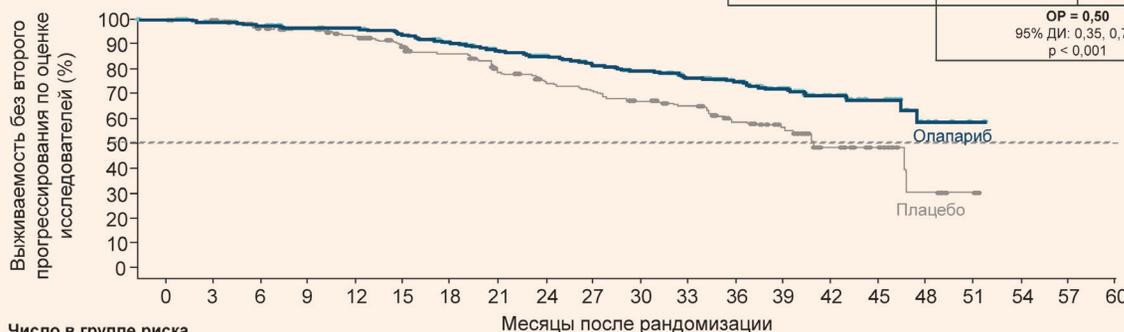
Ни в одной из групп не было ни одного НЯ, которое привело бы к смерти. Неблагоприятные события обычно регулировались прерыванием приема или редукцией дозы препарата. Наиболее распространенными НЯ, которые привели к прекращению лечения, были тошнота и анемия. Острый миелоидный лейкоз был отмечен у 3 из 260 пациенток (1%) в группе олапариба и ни у одной из 130 пациенток в группе плацебо. Развитие второго рака возникло у 5 (2%) и 3 (2%) соответственно, пневмонит или

● **Рисунок 3.** 50%-ное снижение риска второго прогрессирования или смерти наблюдалось в SOLO-1 [30]

● **Figure 3.** SOLO-1 study showed a 50% reduction in the risk of second progression or death [30]

Эффект поддерживающей терапии олапарибом сохраняется при последующей терапии

Во второй линии 33/94 (35%) в группе плацебо и 10/91 (11%) пациенток в группе олапариба получили терапию PARP-ингибиторами



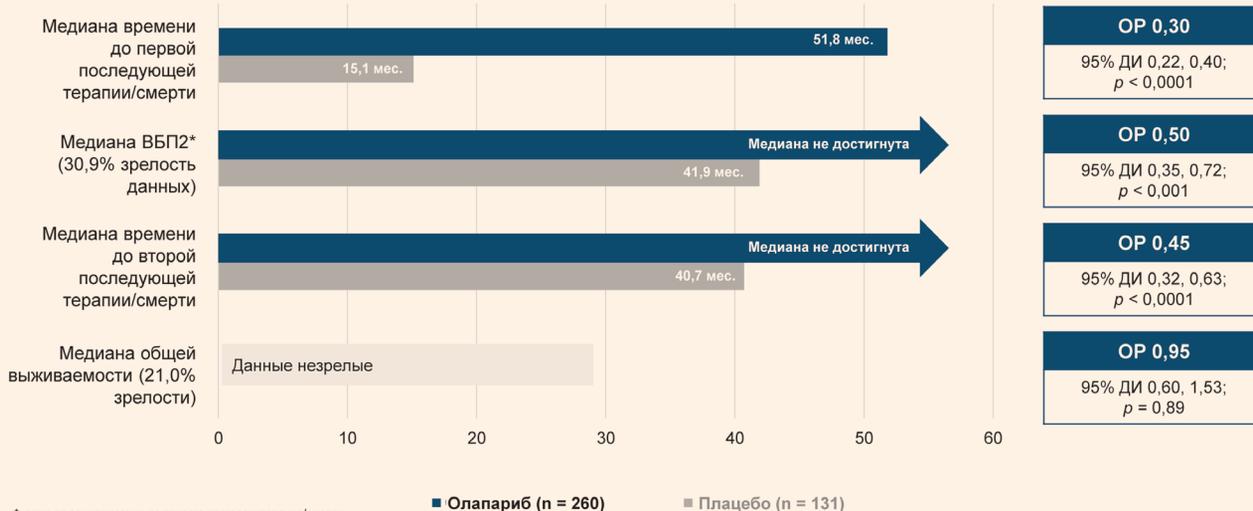
Число в группе риска

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Олапариб	260	246	239	231	229	225	216	204	194	177	168	163	140	111	61	48	13	5	0	0	0
Плацебо	131	126	122	113	108	100	92	88	79	73	68	63	55	44	18	11	3	1	0	0	0

OP – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
DCO: Май 2018; медиана периода наблюдения: олапариб – 40,7 мес., плацебо – 41,2 мес. Зрелость данных 30,9%.
Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

● **Рисунок 4.** Эффективность олапариба продемонстрирована по всем конечным точкам в сравнении с плацебо [30]

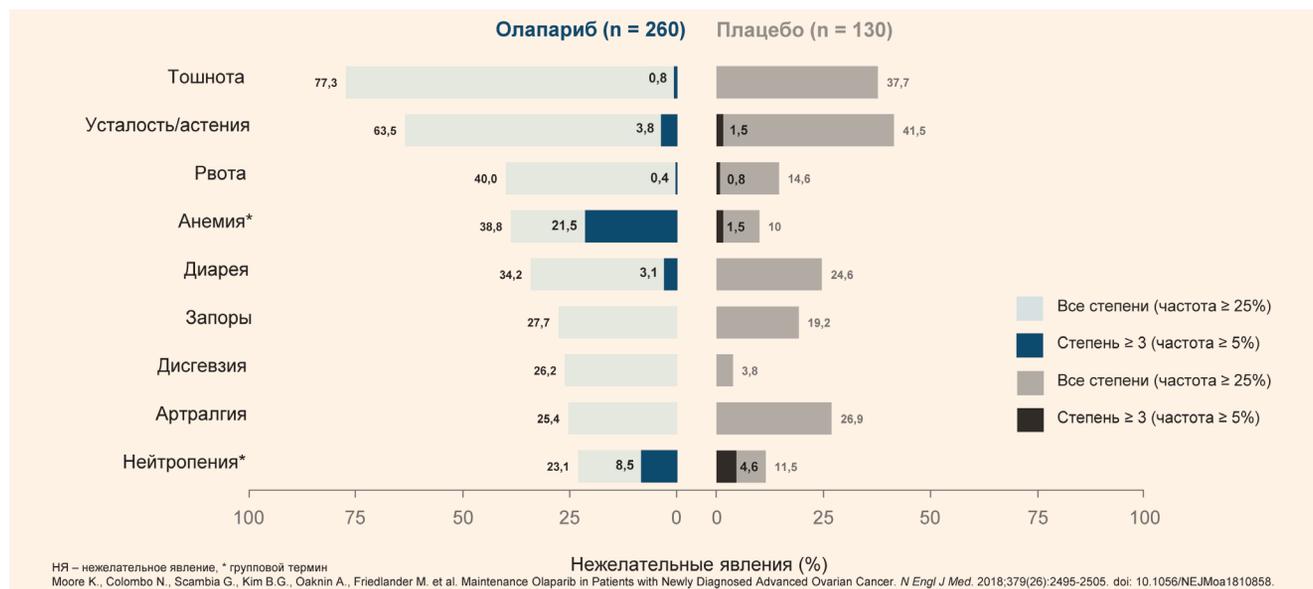
● **Figure 4.** The efficacy at all endpoints was demonstrated with olaparib vs placebo [30]



*время от рандомизации до второго прогрессирования/смерти; во второй линии 33/94 (35%) пациенток в группе плацебо и 10/91 (11%) в группе олапариба получили PARP-ингибиторы.
Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

● **Рисунок 5.** Наиболее частыми НЯ у пациенток на олапарибе в SOLO-1 были желудочно-кишечные нарушения, усталость и анемия [30]

● **Figure 5.** Gastrointestinal disturbances, fatigue and anemia were the most common AEs in patients on olaparib in SOLO-1 study [30]



интерстициальное поражение легких развилось у 5 (2%) и ни у одной пациентки соответственно. Все 3 случая острого миелоидного лейкоза развились спустя 30 дней после окончания лечения олапарибом.

При оценке качества жизни различия между группами не имели клинически значимых различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование SOLO-1 показало, что применение поддерживающей терапии олапарибом после платиновой ХТ демонстрирует существенное преимущество по сравнению с плацебо в ВБП у женщин с первичным РЯ и наличием мутации BRCA1/2.

Если бы диагноз у пациентки был установлен в настоящее время, то уже в ходе 1-й линии лечения была бы выявлена мутация BRCA и после ХТ мог быть назначен олапариб. Учитывая, что медиана ВБП в исследовании SOLO-1 не достигнута и даже не приближается к 54 мес., можно предположить, что пациентка без признаков прогрессирования болезни могла бы прожить более 54 мес., и это намного больше, чем прожила наша больная, периодически получавшая в предшествующие годы многочисленные линии ХТ с выраженной токсичностью.

Поступила / Received 04.06.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2020
 Принята в печать / Accepted 22.06.2020

Список литературы / References

- Bookman M.A., Okamoto A., Stuart G., Yanaihara N., Aoki D., Bacon M. et al. Harmonising clinical trials within the Gynecologic Cancer InterGroup: consensus and unmet needs from the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_8):viii30-viii35. doi: 10.1093/annonc/mdx449.
- Wilson M.K., Pujade-Lauraine E., Aoki D., Mirza M.R., Lorusso D., Oza A.M. et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017;28(4):727–732. doi: 10.1093/annonc/mdw663.
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34–43. doi: 10.1056/NEJMoa052985.
- Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P., Harper P.G., Alberts D.S., Friedlander M. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1419–1425. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1684.
- Burger R.A., Enserro D., Tewari K.S., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F. et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: a NRG oncology/gynecologic oncology group (GOG 218) study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):5517–5517. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.5517.
- Hoskins P., Vergote I., Cervantes A., Tu D., Stuart G., Zola P. et al. Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin-Topotecan and Carboplatin-Paclitaxel vs Carboplatin-Paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(20):1547–1556. doi: 10.1093/jnci/djq362.
- Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T., Huang H., Birrer M.J., Walker J.L. et al. Weekly vs. Every-3-Week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738–748. doi: 10.1056/NEJMoa1505067.
- Clamp A.R., James E.C., McNeish I.A., Dean A., Kim J.-W., O'Donnell D.M. et al. Weekly Dose-Dense Chemotherapy in First-Line Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma Treatment (ICON8): Primary Progression Free Survival Analysis Results From a GCG Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2084–2095. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32259-7.
- Du Bois A., Herrstedt J., Hardy-Bessard A.C., Muller H.H., Harter P., Kristensen G. et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4162–4169. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4696.
- Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
- Du Bois A., Luck H.J., Meier W., Adams H.P., Mobus V., Costa S. et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320–1329. doi: 10.1093/jnci/djg036.
- Fagotti A., Ferrandina G., Vizzelli G., Fanfani F., Gallotta V., Chiantera V. et al. Phase III Randomised Clinical Trial Comparing Primary Surgery Versus

- Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer With High Tumour Load (SCORPION Trial): Final Analysis of Peri-Operative Outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22–33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.017.
13. Harter P, Reuss A., Sehouli J., Chiva L., du Bois A. Brief report about the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a prospective randomized phase 3 study in recurrent ovarian cancer From spiliotis et al. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(2):246–247. doi: 10.1097/IGC.0000000000000864.
 14. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., Takahashi F., Michimae H., Kimura E. et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1020–1026. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2.
 15. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249–257. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
 16. Pfisterer J., Plante M., Vergote I., du Bois A., Hirte H., Lacave A.J. et al. 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*. 2006;24(29):4699–4707. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0913.
 17. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N., du Bois A., Delaloye J.F., Kristensen G.B. et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099–2106. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13718-x.
 18. Wagner U., Marth C., Largillier R., Kaern J., Brown C., Heywood M. et al. Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107(4):588–591. doi: 10.1038/bjc.2012.307.
 19. Pfisterer J., Shannon C.M., Baumann K., Rau J., Harter P., Joly F. et al. Bevacizumab and Platinum-Based Combinations for Recurrent Ovarian Cancer: A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):699–709. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30142-X.
 20. Mutch D.G., Orlando M., Goss T., Teneriello M.G., Gordon A.N., McMeekin S.D. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811–2818. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6735.
 21. Gynecologic Oncology Group, Markman M., Blessing J., Rubin S.C., Connor J., Hanjani P., Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):436–440. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.036.
 22. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D., Parkin D.E., Gore M.E., Lacave A.J. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312–3322. doi: 10.1200/JCO.2001.19.14.3312.
 23. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):1302–1308. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
 24. Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S. et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):777–783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1527.
 25. Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y., Taniguchi T., Fountzilas E., Francoeur N. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3555–3561. doi: 10.1200/JCO.2009.27.5719.
 26. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654–2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
 27. Xu K., Yang S., Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):285–302. doi: 10.18632/oncotarget.12306.
 28. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
 29. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebski V., Penson R.T., Oza A.M. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
 30. Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

Информация об авторе:

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., онколог-химиотерапевт, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: SVKkhokhlova@mail.ru

Information about the author:

Svetlana V. Khokhlova, Dr. of Sci. (Med), Cancer Chemotherapist, Head of Department of Cancer Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: SVKkhokhlova@mail.ru