BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-77-83

Оригинальная статья / Original article

Олапариб в первой линии терапии BRCA-ассоциированного рака яичников: собственный опыт использования в программе расширенного доступа

А.А. Румянцев[1]✉, alexeymma@gmail.com, **А.С. Тюляндина**[1,2], **И.А. Покатаев**[3], **Э.Р. Исраелян**[4], **М.Е. Абрамов**[1], **А.Н. Луд**[1], **С.А. Тюляндин**[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

[3] Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а

[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Олапариб – единственный представитель класса ингибиторов PARP, одобренный в России для поддерживающей терапии BRCA-позитивного рака яичников после первой линии химиотерапии. Была проанализирована эффективность и безопасность применения олапариба по данному показанию в рамках реальной клинической практики.

Цель исследования – оценить эффективность ингибиторов PARP в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включались пациентки с III–IV стадией BRCA-ассоциированного рака яичников, которым проводилась терапия олапарибом в рамках программы расширенного доступа с марта 2019 г. по декабрь 2020 г. Краткие критерии включения в исследование: серозный или эндометриоидный рак яичников, патогенная мутация в генах *BRCA1/2*, первичная или интервальная циторедукция, полный или частичный эффект после платиносодержащей химиотерапии. Терапия олапарибом проводилась в дозе 300 мг 2 раза в сутки ежедневно до завершения 2-летнего периода терапии, по окончанию которого могло быть принято решение о продолжении терапии препаратом. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ) и безопасность терапии. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения R и RStudio.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование было включено 23 пациентки, медиана возраста которых составила 49 лет. У всех пациенток гистологический тип опухоли соответствовал серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности, полная циторедукция была выполнена у 30% пациенток. С медианой наблюдения в 22 мес. медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. Показатели 2-летней ВБП и ОВ составили 65 и 84% соответственно. В период применения препарата развитие нежелательных явлений 3–4-й степени было отмечено у 7 (30,4%) пациенток.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность олапариба в реальной клинической практике и поддерживают результаты регистрационного исследования применения препарата при BRCA-ассоциированном РЯ после завершения первой линии противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников, BRCA, поддерживающая терапия, ингибиторы PARP, клиническая практика, real-world evidence (RWE)

Для цитирования: Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Исраелян Э.Р., Абрамов М.Е., Луд А.Н., Тюляндин С.А. Олапариб в первой линии терапии *BRCA*-ассоциированного рака яичников: собственный опыт использования в программе расширенного доступа. *Медицинский совет*. 2022;16(9):77–83. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-77-83.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olaparib maintenance therapy after frontline chemotherapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: real-world results in expanded access program

Alexey A. Rumyantsev[1]✉, alexeymma@gmail.com, **Alexandra S. Tyulyandina**[1,2], **Ilya A. Pokataev**[3], **Edgar R. Israelyan**[4], **Mikhail E. Abramov**[1], **Hanna N. Lud**[1], **Sergey A. Tyulyandin**[1]

[1] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

© Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Исраелян Э.Р., Абрамов М.Е., Луд А.Н., Тюляндин С.А., 2022

[3] Moscow City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18, letter A, Zagoronoe Shosse, Moscow, 117152, Russia
[4] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Introduction. Olaparib is the only PARP inhibitor approved in Russia for the maintenance therapy for BRCA-positive ovarian cancer after frontline chemotherapy. We conducted a real-world analysis of olaparib efficacy and safety for this indication.
Aim. To assess the efficacy of PARP inhibitors in real-world clinical practice.
Materials and methods. Patients with stage III–IV BRCA-mutated ovarian cancer who received olaparib maintenance therapy in expanded access program in 03.2019–12.2020 timeframe. Briefly, key inclusion criteria were: serous or endometrioid high-grade ovarian cancer; pathogenic *BRCA1/2* mutation; primary or interval debulking; complete or partial response to frontline platinum-based therapy. Olaparib was administered as tablets (300 mg BID) up to 2-years, disease progression or unacceptable toxicity, whichever occurred first. The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and safety were key secondary endpoints. Statistical analysis was done with R and RStudio software.
Results and discussion. 23 patients were enrolled. Median age was 49 years, all patients had high-grade serous adenocarcinoma histology. Complete debulking at primary or interval surgery was achieved in 30% of patients. With median follow-up time equal to 22 months, median PFS and OS were not reached. The 2-year PFS and OS were 65 and 84%, respectively. Grade 3–4 adverse events was detected in 7 (30.4%) patients.
Conclusion. Our results supports high efficacy of olaparib in real clinical practice setting reported in the SOLO1 trial.

Keywords: olaparib, ovarian cancer, *BRCA*, maintenance therapy, PARP inhibitors, clinical practice, real-world evidence (RWE)

For citation: Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Pokataev I.A., Israelyan E.R., Abramov M.E., Lud H.N., Tyulyandin S.A. Olaparib maintenance therapy after frontline chemotherapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: real-world results in expanded access program. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):77–83. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-77-83.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) – одна из ведущих причин онкологической смертности у женщин. В России в 2020 г. развитие РЯ отмечалось у 13 144 пациенток, 7 365 женщин умерли от этого заболевания [1]. «Золотым стандартом» терапии РЯ является комбинации таксанов и препаратов платины: режим паклитаксел/карбоплатин последовательно демонстрировал наилучшее сочетание эффективности и безопасности в лечении этого заболевания и стал стандартом терапии всех стадий заболевания. При этом долгое время наблюдалось «плато» эффективности лекарственной терапии – результаты многочисленных исследований не смогли улучшить отдаленные результаты лечения РЯ, в т. ч. путем разработки новых схем лекарственной терапии [2, 3], интенсификации терапии и внутриполостных путей введения «традиционных» препаратов первой линии [4, 5], а также с применением антиангиогенных препаратов [6–9].

Изучение наследственных онкологических синдромов и открытие мутаций генов *BRCA1/2* как фактора наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и яичников способствовали разработке ингибиторов PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) в качестве терапевтических агентов для лечения этих и других онкологических заболеваний [10–16]. Упомянутые гены участвуют в процессах гомологичной рекомбинации, необходимых для устранения двунитевых разрывов ДНК. Следствие нарушения функции *BRCA1/2* – повышенная нестабильность генома опухолевых клеток. В этих условиях критически важным для выживания клеток опухоли становится функционирование PARP. Подавление активности PARP в условиях дефицита гомологичной рекомбинации, обусловленного мутацией *BRCA1/2* или других генов, с высокой вероятностью приведет к гибели опухолевых клеток. Помимо этого, описаны и другие потенциальные механизмы противоопухолевой активности ингибиторов PARP [17].

В 2018 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLO1 (n = 391), посвященного возможностям использования олапариба в первой линии терапии РЯ. Включались пациентки с III–IV стадиями РЯ, маточных труб или первичным раком брюшины с серозным или эндометриоидными гистологическими подтипами заболевания высокой степени злокачественности и наличием патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* [18]. Проводилась терапия олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутрь или плацебо в течение 2 лет. По результатам исследования медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 56,0 мес. в группе олапариба по сравнению с 13,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43) [19]. Был проведен анализ эффективности результатов применения поддерживающей терапии олапарибом в первой линии лечения рака яичников в реальной клинической практике с оценкой эффективности и безопасности применения препарата в рамках предрегистрационной программы расширенного доступа.

Целью исследования являлась оценка эффективности ингибиторов PARP в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа предрегистрационного расширенного доступа к препарату олапариб проходила в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с марта 2019 г. по декабрь

2020 г. В рамках программы пациентки с III–IV стадией *BRCA*-ассоциированного РЯ могли получать терапию олапарибом до регистрации препарата на территории Российской Федерации.

Основные критерии включения в исследование:

- наличие подписанной формы информированного согласия на участие в программе расширенного доступа;
- наличие положительного решения консилиума федерального центра (НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина) о целесообразности терапии олапарибом и включения пациентки в программу расширенного доступа;
- морфологически верифицированный рак яичников, рак маточной трубы или первичный рак брюшины;
- гистологический тип опухоли, соответствующий серозной или эндометриоидной аденокарциноме высокой степени злокачественности;
- стадия опухолевого процесса, соответствующая III или IV по классификации FIGO 2016;
- наличие подтвержденной патогенной мутации в генах *BRCA1/2* по данным локальной генетической лаборатории или лабораторий сторонних учреждений;
- выполненная первичная или интервальная циторедуктивная операция в полном, оптимальном или неоптимальном объеме;
- достигнутый ответ (частичный или полный) после завершения первой линии химиотерапии или отсутствие проявлений опухолевого роста после выполненной первичной или интервальной циторедукции;
- отсутствие противопоказаний к применению олапариба в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, одобренной Управлением по санитарному надзору за безопасностью и качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA);
- интервал между завершением химиотерапии первой линии и началом терапии олапарибом ≤8 нед.;
- наличие данных о дате начала приема олапариба и последующей клинической информации о течении заболевания в течение ≥3 мес.

Краткие критерии исключения из исследования:

- ранние стадии рака яичников, соответствующие I–II стадии по классификации FIGO 2016;
- неэпителиальные опухоли яичников;
- отсутствие доказанных патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* или вариантов с неизвестным клиническим значением (3-й класс патогенности мутаций);
- наличие не разрешившейся гематологической токсичности после завершения предшествующей химиотерапии:
  - уровень гемоглобина в периферической крови ≤100 г/л;
  - абсолютное количество нейтрофилов ≤1,5^9/л;
  - абсолютное количество тромбоцитов ≤100,0^9/л;
- значительные биохимические признаки нарушения функции печени и/или почек:
  - активность «печеночных» трансаминаз ≥2,5 верхней границы нормы (ВГН) или ≥5,0 ВГН при наличии доказанного метастатического поражения печени;
  - концентрация общего билирубина ≥2 ВГН;
  - концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 ВГН или скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, <50 мл/мин;
- наличие известной гиперчувствительности к олапарибу или компонентам препаратам;
- сопутствующая терапия мощными ингибиторами CYP3A (итраконазол, кларитромицин, антиретровирусные препараты) или умеренными ингибиторами данного изофермента (ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил); необходимый интервал между завершением приема этих препаратов и началом приема олапариба составлял ≥2 нед.;
- сопутствующая терапия мощными или умеренными индукторами CYP3A (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, карбамазепин, невирапин, препараты на основе зверобоя продырявленного, бозентан, эфавиренз, модафинил); необходимый интервал между завершением приема этих препаратов и началом приема олапариба составлял ≥3 нед.;
- беременность, лактация и/или грудное вскармливание (если применимо).

Олапариб применялся в таблетированной лекарственной форме. Стартовая доза препарата составляла 300 мг 2 раза в сутки, что соответствовало суточной дозе в 600 мг. Поскольку прием пищи не оказывает значимого влияния на биодоступность олапариба, допускался прием препарата как натощак, так и вместе с едой. При развитии непереносимой гематологической или негематологической токсичности использовалась стандартная схема редукции дозы препарата. Длительность терапии олапарибом составила 24 мес. После завершения указанного периода допускалось продление терапии препаратом, в первую очередь – при сохранении резидуальных проявлений опухолевого процесса и отсутствии тяжелой токсичности.

В период проведения программы расширенного доступа оценка эффективности терапии проводилась каждые 6–9 нед. приема препарата с использованием инструментальных (КТ или МРТ) и биологических (СА-125) методов оценки эффективности терапии. После завершения программы расширенного доступа пациентки продолжали терапию препаратом по месту постоянного проживания, оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с локальной практикой.

Первичной конечной точкой данного исследования была выживаемость без прогрессирования, которая определялась как время от начала терапии олапарибом до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость пациенток, длительность терапии олапарибом и профиль безопасности препарата. Оценка безопасности проводимой терапии осуществлялась в соответствии с критериями CTCAE v.4.03.

До проведения программы расширенного доступа и включения в нее первой пациентки было получено одобрение локального этического комитета НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Статистический анализ данных проводился при помощи пакетов программ R и RStudio.

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of female patients included in the study

Показатели	Количество пациенток (%)
Количество	23 (100%)
Гистотип опухоли – серозный high-grade	23 (100%)
Мутации в генах *BRCA* • *BRCA1* • *BRCA2*	 21 (91%) 2 (9%)
Возраст, медиана (min–max)	49 (36–63) лет
Стадия • III • IV	 21 (91%) 2 (9%)
Статус ECOG (на момент начала терапии) • 0 баллов • 1 балл • 2 балла	 10 (43%) 12 (48%) 2 (9%)
Циторедукция • первичная • интервальная	 17 (74%) 6 (26%)
Оптимальность циторедукции • полная • оптимальная • неоптимальная	 7 (30%) 8 (35%) 8 (35%)
Эффект первой линии терапии • полный/без остаточной опухоли • частичный • не оценен	 19 (83%) 3 (13%) 1 (4%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарно в программу расширенного доступа было включено 23 пациентки, проходивших лечение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина или направленных в учреждение для проведения терапии в рамках программы в период с 2019 по 2020 г. Краткие демографические характеристики пациенток суммированы в *табл. 1*. Медиана возраста больных составила 49 лет, у всех пациенток гистологический подтип опухоли соответствовал серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности. У 16 (70%) пациенток после проведения первичной или оптимальной циторедукции было зафиксировано наличие резидуальной опухоли. У 19 пациенток (83%) был зарегистрирован полный ответ на проводимую противоопухолевой терапию, что отражает высокую чувствительность BRCA-ассоциированного РЯ к платиносодержащей химиотерапии.

Медиана наблюдения составила 22 мес. (10,6–31,4 мес.). По результатам исследования с указанной медианой длительности наблюдения прогрессирование опухолевого процесса было зарегистрировано у 9 (39,1%) пациенток, т. е. медиана ВБП достигнута не была. Показатель 2-летней ВБП составил 65% (*рис. 1*). При проведении анализа в зависимости от результатов хирургического лечения медиана общей выживаемости (ОВ) пациенток также не была достигнута, показатель 2-летней ОВ составил 84% (*рис. 2*). Формальная оценка частоты объективного ответа при терапии олапарибом не проводилась.

Терапия олапарибом хорошо переносилась пациентками. В период применения препарата развитие нежелательных явлений 3–4-й степени было отмечено у 7 (30,4%)

Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования на фоне применения олапариба после завершения первой линии химиотерапии
Figure 1. Kaplan–Meier curves of progression-free survival (PFS) in female patients receiving olaparib following completion of frontline chemotherapy

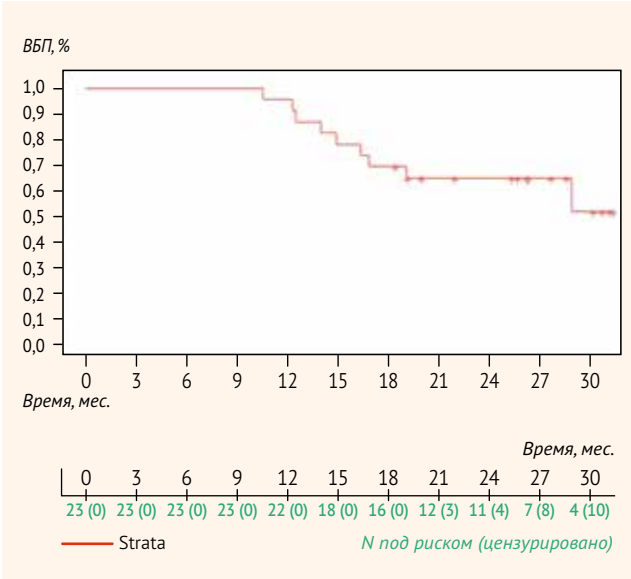

Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток на фоне применения олапариба после завершения первой линии химиотерапии
Figure 2. Kaplan–Meier curves of overall survival (OS) in female patients receiving olaparib following completion of frontline chemotherapy

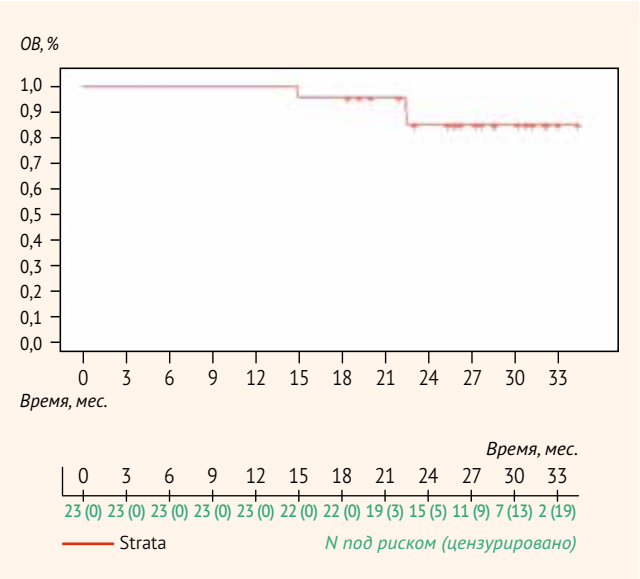

Таблица 2. Сравнение профилей безопасности поддерживающей терапии в регистрационном исследовании и в рамках программы расширенного доступа

Table 2. Comparison of the safety profiles of maintenance therapy in the registrational study and within the expanded access program

	Данное исследование		SOLO1	
Степень	Все степени (%)	Степень 3–4 (%)	Все степени (%)	Степень 3–4 (%)
Всего	100	30,4	98	39
Тошнота	65,1	4,3	77	1
Астения/слабость	82,6	0	63	4
Рвота	13,0	0	40	1
Диарея	17,4	0	34	3
Боли в животе	56,5	4,3	25	2
Анемия	82,6*	13,0	39	22
Нейтропения	60,8	8,6	23	9
Тромбоцитопения	26,1	4,3	11	1

* 60,8% случаев – анемия 1-й степени.

пациенток. На момент сбора данных медиана длительности приема олапариба составила 19 мес. Наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как анемия, нейтропения и тошнота. В *табл. 2* суммированы данные о частоте развития нежелательных явлений на фоне применения олапариба, зарегистрированные в ходе проведения программы расширенного доступа. Для удобства восприятия информации данные по профилю безопасности соотнесены с результатами регистрационного исследования SOLO1.

Как следует из данных, представленных в *табл. 2*, частота развития тяжелых *(степени 3–4)* нежелательных явлений на фоне применения олапариба в регистрационном исследовании препарата SOLO1 и в данном исследовании составила 30,4 и 39,0% соответственно. В исследовании SOLO1 необходимость в редукции дозы олапариба и преждевременной отмене препарата возникла у 28 и 12% пациенток соответственно, в текущем исследовании доза препарата была редуцирована у 17,4% пациенток, при этом ни у одной больной препарат не был досрочно отменен по причине неудовлетворительной переносимости. Необходимость в кратковременной приостановке терапии возникла у 34% пациенток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итоги данного исследования показывают, что высокие результаты лечения пациенток, зарегистрированные в исследовании SOLO1, справедливы и в отношении тех пациенток, которые получают лечение препаратом в рамках рутинной клинической практики. При медиане наблюдения в 22 мес. медиана ВБП не была достигнута, в целом прогрессирование опухолевого процесса отмечалось только у 9 (39,1%) пациенток, принимавших участие в программе расширенного доступа. Это является очень хорошим результатом, особенно с учетом того, что у 70% пациенток было отмечено наличие остаточной опухоли после хирургического лечения. Кроме того, расчет длительности показателей выживаемости проводился от момента начала терапии олапарибом.

Как и в исследовании SOLO1, в данном исследовании применение олапариба характеризовалось достаточно благоприятным профилем безопасности – препарат хорошо переносился пациентками при долговременном приеме. Обращает на себя внимание значительно большая частота анемии в настоящем исследовании по сравнению с регистрационным: 82,6 против 39% в исследовании SOLO1 и в других исследованиях олапариба [20]. По всей видимости, это связано с особенностями репортирования лабораторных отклонений в клинических исследованиях. Отметим, что в 60,8% выраженность данного нежелательного явления не превышала 1-й степени. Аналогичное справедливо и в отношении других явлений гематологической токсичности. Явления негематологической токсичности были управляемыми и, как правило, имели 1–2-ю степень выраженности. Среди тяжелых явлений негематологической токсичности был зарегистрирован эпизод развития тошноты 3-й степени у 1 (4,3%) пациентки.

Разработка и внедрение ингибиторов PARP в практику терапии диссеминированного BRCA-позитивного рака яичников – настоящая революция в лечении данного заболевания. Достигнутые показатели снижения риска прогрессирования заболевания в первой линии терапии РЯ не были зарегистрированы при изучении какого-либо другого класса лекарственных препаратов. При этом значительная частота встречаемости мутаций *BRCA1/2* (выявляются примерно у 30% российской популяции и от 6 до 43% населения в других странах [21–26]) показывает, что большое количество женщин могут быть кандидатами на поддерживающую терапию PARP-ингибиторами [21]. Распространенность BRCA-ассоциированного рака яичников в сочетании с крайне высокой клинической эффективностью ингибиторов PARP делает обязательным проведение генетического тестирования всем пациенткам с распространенным раком яичников уже на этапе первой линии терапии[1] [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность олапариба в реальной клинической практике и поддерживают результаты регистрационного исследования применения препарата при BRCA-ассоциированном РЯ после завершения первой линии противоопухолевой терапии. Все пациентки с данным заболеванием должны рассматриваться как кандидаты на назначение олапариба.

Поступила / Received 06.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2022
Принята в печать / Accepted 19.05.2022

[1] NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer. Version 01, 2022. Доступно по адресу: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

Список литературы / References

1. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595–606. https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421.
2. Gordon A.N., Teneriello M., Janicek M.F., Hines J., Lim P.C., Chen M.D. et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2011;123(3):479–485. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.018.
3. Gladieff L., Ferrero A., De Rauglaudre G., Brown C., Vasey P., Reinthaller A. et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1185–1189. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr441.
4. Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A. et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1380–1390. https://doi.org/10.1200/JCO.18.01568.
5. Clamp A.R., McNeish I., Dean A., Gallardo D., Kim J.W., O'Donnell D.M. et al. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl_5):21. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.039.
6. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Monk B.J., Huang H. et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473–2483. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390.
7. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology*. 2015;16(8):928–936. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
8. duBois A., Floquet A., Kim J.-W., Rau J., del Campo J.M., Friedlander M. et al. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3374–3382. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7348.
9. Kim J.-W., Mahner S., Wu L.-Y., Shoji T., Kim B.-G., Zhu J.-Q. et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):2–10. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000602.
10. Powell S.N., Kachnic L.A. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*. 2003;22(37):5784–5791. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206678.
11. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J. et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244–250. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728.
12. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):245–251. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60893-8.
13. 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. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
14. Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.-A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558–566. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012.
15. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–2402. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962.
16. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A. et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–2164. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310.
17. Jiang X., Li X., Li W., Bai H., Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2303–2313. https://doi.org/10.1111/jcmm.14133.
18. 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. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858.
19. Banerjee S., Moore L., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G., Oaknin A. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721–1731. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3.
20. 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. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
21. Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., Kolomiets L., Filipenko M., Imyanitov M. et al. Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *Am Ass Cancer Res*. 2018;78(13_Suppl.):1241. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-1241.
22. Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., Wozniak E., Hogdall E., Hogdall C. et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3761–3767. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4806.
23. George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(5):284–296. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.191.
24. Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B. et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713–1717. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.023.
25. 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8545.
26. Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., Robson M., Scheuer L., Narod S., Offit K. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3776–3781. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473589/.
27. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I. et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672–705. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062.
28. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2–1):158–171. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A. et al. Practical guidelines for pharmacological treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and fallopian tube cancer. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2–1):158–171. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-4443-9974; alexeymma@gmail.com

Тюляндина Александра Сергеевна, д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии

института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-6104-7473; atjulandina@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; pokia@mail.ru

Исраелян Эдгар Рудикович, ординатор кафедры онкологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-6666-549X; e.israelyan@yandex.ru

Абрамов Михаил Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-4754-2352; abramovm67@mail.ru

Луд Анна Николаевна, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-2624-3030; lud.anna.18@gmail.com

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0001-9807-2229; stjulandin@gmail.com

Information about the authors:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4443-9974; alexeymma@gmail.com

Alexandra S. Tyulyandina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6104-7473; atjulandina@mail.ru

Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medical Oncology Department, Moscow City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18, letter A, Zagoronoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; pokia@mail.ru

Edgar R. Israelyan, Clinical Resident, Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6666-549X; e.israelyan@yandex.ru

Mikhail E. Abramov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4754-2352; abramovm67@mail.ru

Hanna N. Lud, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2624-3030; lud.anna.18@gmail.com

Sergey A. Tyulyandin, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9807-2229; stjulandin@gmail.com