

## Дискуссионная статья: понимаем ли мы роль локальных методов лечения после олигопрогрессирования рака яичников на ингибиторах PARP?

**А.А. Румянцев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

**А.К. Заренкова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3095-0088>, nastua-zar@mail.ru

**В.Ю. Кирсанов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>, kivladislav@yandex.ru

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>2</sup> Подольская областная клиническая больница; 142110, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Появление ингибиторов PARP (поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы) – самое значительное событие в лечении распространенного рака яичников за последние десятилетия, первым препаратом этого класса стал олапариб. Препарат продемонстрировал свою эффективность на многих этапах лечения различных онкологических заболеваний, но максимальную клиническую эффективность он демонстрирует в первоначальном лечении BRCA-ассоциированного или HRD-позитивного рака яичников. В клинических исследованиях III фазы SOLO1 (n = 391) и PAOLA-1 (n = 806) олапариб позволил снизить относительный риск прогрессирования заболевания на 67 и 59%, риска смерти – на 45 и 38% соответственно. В то же время лечение пациенток с прогрессированием после терапии ингибиторами PARP вызывает обоснованные сложности у клиницистов, что связано со многими аспектами, в первую очередь – отсутствием отдельных разработанных подходов к лечению этой категории пациенток. В рамках данной дискуссионной статьи на примере лечения конкретной пациентки обобщены современные данные об особенностях течения опухолевого процесса после прогрессирования на ингибиторах PARP и возможные пути к решению проблемы лекарственной резистентности у таких пациенток. В обсуждаемом клиническом случае у женщины 50 лет с метастатическими первично-множественными BRCA-ассоциированными опухолями (2005 г. – рак молочной железы, 2018-й – рак яичников) поддерживающая терапия олапарибом после комбинированного лечения обеспечила 2-летнюю ремиссию опухолевого процесса, после чего было отмечено олигопрогрессирование рака яичников. По данным ПЭТ-КТ отмечено метастатическое поражение лимфатического узла в левой подвздошной области, без других прогрессирующих проявлений заболевания, по поводу чего выполнена лапароскопическая подвздошная лимфаденэктомия слева с последующим продолжением терапии олапарибом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Срок терапии олапарибом от выполнения локального лечения на момент публикации этой статьи составляет 23 мес. В статье приведено подробное обоснование выбранной нестандартной тактики лечения и приведены результаты последних исследований, поддерживающих принятые решения.

**Ключевые слова:** олапариб, рак яичников, BRCA, HRD, SOLO1, PAOLA-1, олигопрогрессирование, вторичная циторедукция

**Для цитирования:** Румянцев А.А., Заренкова А.К., Кирсанов В.Ю. Дискуссионная статья: понимаем ли мы роль локальных методов лечения после олигопрогрессирования рака яичников на ингибиторах PARP? *Медицинский совет.* 2023;17(11):56–63. <https://doi.org/10.21518/ms2023-176>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Discussion article: do we understand the role of local treatments after oligoprogression of ovarian cancer on PARP inhibitors?

**Alexey A. Rumyantsev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

**Anastasiya K. Zarenkova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3095-0088>, nastua-zar@mail.ru

**Vladislav Yu. Kirsanov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>, kivladislav@yandex.ru

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Podolsk Regional Clinical Hospital; 48, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

The development of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors has been the most significant breakthrough in the treatment of advanced ovarian cancer over recent decades, with olaparib being the first drug of this class. The drug showed its efficacy at many stages of the treatment of various oncological diseases, but its maximum clinical efficacy is demonstrated in the initial treatment of BRCA-associated or HRD-positive ovarian cancer. In the phase III SOLO1 (n = 391) and PAOLA-1 (n = 806) clinical

trials, treatment with olaparib reduced the relative risk of disease progression by 67% and 59%, and the risk of death by 45% and 38%, respectively. At the same time, the treatment of patients with disease progression after therapy with PARP inhibitors causes reasonable concerns in clinicians, which is associated with many aspects, primarily with the lack of individually developed approaches to the management of this category of patients. This discussion article through the example of the treatment of a particular patient allows to summarize the current data on the features of the tumour process after disease progression on PARP inhibitors and possible ways to resolve the issue of drug resistance in such patients. In the clinical case under discussion, the maintenance therapy with olaparib after combination treatment in a 50-year-old woman with metachronous multiple primary BRCA-associated malignancies (breast cancer in 2005, ovarian cancer in 2018) allowed to achieve a 2-year cancer remission, after which the oligoprogression of ovarian cancer was observed. PET-CT showed a left iliac lymph node metastasis without other progressive manifestations of the disease, after which a left laparoscopic iliac lymphadenectomy was performed, and the olaparib therapy was continued until progression or intolerable toxicity. The duration of olaparib therapy from the date when the local treatment was performed is 23 months as of this writing. The article states the detailed rationale behind choosing the non-standard management and presents the results of recent studies that support the decisions made.

**Keywords:** olaparib, ovarian cancer, BRCA, HRD, SOLO1, PAOLA-1, oligoprogression, secondary debulking surgery

**For citation:** Rumyantsev A.A., Zarenkova A.K., Kirsanov V.J. Discussion article: do we understand the role of local treatments after oligoprogression of ovarian cancer on PARP inhibitors? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-176>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Появление в нашей клинической практике ингибиторов PARP (поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы) стало самым значительным событием в лечении распространенного рака яичников (РЯ) за последние десятилетия. Механизм действия PARP-ингибиторов реализуется за счет синтетической летальности – PARP отвечает за поддержание процессов восстановления ДНК в клетках, в условиях нарушения гомологичной рекомбинации (HRD), которое встречается более чем в половине высокозлокачественных опухолей яичников, его функционирование обеспечивает выживание опухолевых клеток. Подавление активности PARP делает процессы репарации ДНК невозможным, что ведет к необратимым повреждениям генетического аппарата злокачественных клеток и их гибели. Наиболее ярко выраженный дефицит гомологичной рекомбинации отмечается при наличии мутаций в генах BRCA1/2.

Первым препаратом класса ингибиторов, продемонстрировавшим клиническую эффективность в лечении BRCA-ассоциированного РЯ, стал олапариб. Первоначально препарат стал применяться при рецидивах РЯ, но в последующем была показана высокая клиническая эффективность олапариба при первоначальном лечении этого заболевания. Результаты плацебоконтролируемого исследования SOLO1, впервые представленные в 2018 г., показали беспрецедентное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне применения олапариба после первоначального лечения РЯ [1]. В этом исследовании приняла участие 391 пациентка с BRCA-мутированным РЯ высокой степени злокачественности. Поддерживающая терапия олапарибом позволила увеличить медиану ВБП с 13,8 до 56 мес. и достоверно снизить относительный риск прогрессирования на 67% по сравнению с группой плацебо (отношение рисков [ОР] 0,33; 95% ДИ 0,24–0,43;  $p < 0,01$ ) [1]. Что крайне важно – в анализе 2022 г. в этом исследовании было продемонстрировано значительное увеличение общей выживаемости (ОВ) пациенток,

получавших олапариб – несмотря на то, что 44,3% пациенток в группе плацебо в последующем получили поддерживающую терапию ингибиторами PARP. При 7-летнем периоде наблюдения медиана ОВ в группе олапариба не была достигнута и составила 75,2 мес. в группе плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,76;  $p = 0,0004$ ). Несмотря на то что формально заданный пороговый уровень статистической значимости ( $p < 0,0001$ ) преодолен не был, выраженное увеличение общей выживаемости не вызывает сомнений в клинической эффективности и целесообразности применения олапариба [2].

Представленные несколько позже результаты исследования III фазы PAOLA-1 ( $n = 806$ ) позволили значительно расширить популяцию пациенток для назначения олапариба и обосновать применение препарата при других генетических нарушениях, ведущих к дефициту гомологичной рекомбинации [3, 4]. В этом исследовании назначение комбинации олапариба и бевацизумаба в подгруппе HRD-позитивных пациенток достоверно увеличивало медиану ВБП с 19,2 мес. в группе поддерживающей терапии бевацизумабом до 46,8 мес., а относительное снижение риска прогрессирования составило 59% (ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,54). Показатель 5-летней ОВ в группе олапариба составил 65,5% по сравнению с 48,4% в группе плацебо, а медиана ОВ составила 75,2 и 57,3 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45–0,85). Эти различия были получены несмотря на то, что 50,8% пациенток в группе плацебо в последующем получали поддерживающую терапию ингибиторами PARP. Пациентки с мутациями BRCA1/2 получали наибольшее преимущество от назначения олапариба. Таким образом, исследования SOLO1 и PAOLA-1 формируют доказательную базу применения олапариба в первой линии терапии РЯ (табл.). Другие ингибиторы PARP, рупапариб [5], нирапариб [6] и велипариб [7], так же продемонстрировали эффективность в первой линии терапии РЯ, однако на момент написания данной статьи не зарегистрированы на территории Российской Федерации и потому выходят за рамки дискуссии.

● **Таблица.** Основные результаты исследований PAOLA-1 и SOLO1

● **Table.** Key findings of the PAOLA-1 and SOLO1 trials

Исследование	SOLO1 [2]	PAOLA-1 [8]
Дизайн	РКИ, III фаза	РКИ, III фаза
Исследуемая терапия	Олапариб	Олапариб + бевацизумаб
Контрольная группа	Плацебо	Бевацизумаб + плацебо
Первичная конечная точка	ВБП	ВБП
N пациенток	391	806
Биомаркеры	BRCA	HRD*
Медиана наблюдения	88 мес.	62 мес.
Медиана ВБП	56 vs 13,8 мес. (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43)	46,8 vs 17,6 мес. (ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,54)
Медиана ОВ	Не достигнута vs 75,2 мес. (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,76)	75,2 vs 57,3 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45–0,85)
НЯ ≥3 степени по СТСАЕ	40 vs 20%	57 vs 51%

*Примечание.* \*Также анализировались пациентки без HRD, отсутствие различий в выживаемости в этой категории пациенток; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НЯ – нежелательные явления.

В то же время лечение пациенток с прогрессированием после терапии ингибиторами PARP вызывает обостренные сложности у клиницистов, что связано со многими аспектами, в первую очередь – отсутствием отдельных разработанных подходов к лечению этой категории пациенток. В рамках данной дискуссионной статьи на примере лечения конкретной пациентки обобщены современные данные об особенностях течения опухолевого процесса после прогрессирования на ингибиторах PARP и возможные пути к решению проблемы лекарственной резистентности у таких пациенток.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка – женщина 50 лет без выраженной сопутствующей патологии. Онкологический анамнез с 2005 г. – диагностирован тройной негативный рак левой молочной железы, T2N0M0. Проведено комплексное лечение – 1 курс неоадьювантной химиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид + доксорубин + фторурацил) с последующей радикальной резекцией левой молочной железы, подмышечной лимфодиссекцией. Гистологическая форма опухоли – инфильтративный протоковый рак grade 2, достигнута 2-я степень лечебного патоморфоза, в 13 удаленных лимфатических узлах не выявлено признаков метастатического поражения. После хирургического вмешательства проведено еще 4 курса адьювантной химиотерапии по прежней схеме, а также дистанционная лучевая терапия на область резекции и зоны регионарного лимфооттока. После пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

В конце 2018 г. по поводу новообразования яичников проведено обследование. Диагностирован распространенный рак яичников, по данным КТ выявлен канцероматоз брюшины, метастатическое поражение забрюшинных

лимфатических узлов и большого сальника. Концентрация СА-125 в плазме крови – 3133 Ед/мл. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса и верификации диагноза в ноябре 2018 г. выполнена диагностическая лапароскопия, интраоперационная картина соответствовала радиологическим находкам.

Выполнена биопсия, морфологическая картина соответствует серозной аденокарциноме яичников высокой степени злокачественности (high-grade). Для подтверждения диагноза и исключения прогрессирования рака молочной железы дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование. Выявлена типичная иммуноморфологическая картина, характерная для данной формы рака яичников, – позитивная экспрессия WT-1, рецепторов эстрогена (4 балла), рецепторов прогестерона (2 балла), PAX8, гиперэкспрессия p53 (в 90% опухолевых клеток, что соответствует «мутантному» варианту). Не выявлено маркеров, характерных для рака молочной железы, – маммоглобина и GATA3. При скрининговом генетическом тестировании методом ПЦР обнаружена герминальная мутация в гене BRCA1 – 185\_186delAG (rs80357914), обладающая известным патогенным значением.

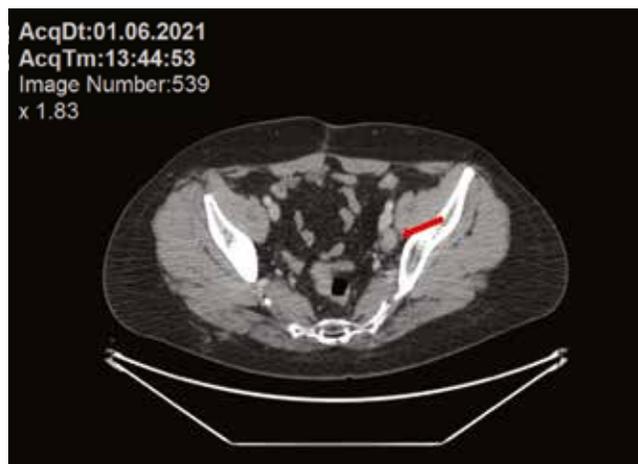
Опухолевый процесс признан потенциально резектабельным, в декабре 2018 г. выполнена первичная циторедукция – лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Полная циторедукция не достигнута, остаточная опухоль – очаги >10 мм по брюшине, в забрюшинных лимфатических узлах. Проведено 6 курсов химиотерапии первой линии по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> день 1 + карбоплатин AUC6 день 1 – каждый 21 день, достигнут полный радиографический эффект, надир концентрации СА-125 – 9 Ед/мл. В связи с наличием патогенной мутации в гене BRCA1 пациентке была назначена поддерживающая терапия олапарибом, 300 мг 2 раза в сутки, прием препарата начат с июля 2019 г. Терапия олапарибом переносилась без особенностей, с явлениями тошноты 1-й степени, дисгевзии 1-й степени, которые самостоятельно разрешились в течение первого месяца. Пациентка принимала препарат в полных дозах и без перерывов в лечении.

В мае 2021 г. на фоне продолжения приема олапариба отмечен двухкратный рост концентрации СА-125. В июне 2021 г. пациентке было выполнено ПЭТ-КТ, по результатам которого зафиксировано метастатическое поражение лимфатического узла в левой подвздошной области, размеры до 16 x 20 мм (*рис.*). Других прогрессирующих проявлений заболевания не обнаружено. Таким образом, у пациентки с BRCA1-ассоциированной серозной high-grade аденокарциномой яичников спустя 22 мес. поддерживающей терапии олапарибом выявлено прогрессирование опухолевого процесса.

Дальнейшая тактика лечения пациентки была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме – с учетом характера прогрессирования РЯ, длительного контроля заболевания на фоне терапии олапарибом рекомендовано выполнение лапароскопической подвздошной лимфаденэктомии слева, что и было выполнено в июне 2021 г. При ревизии брюшной полости: тазовая брюшина

● **Рисунок.** Олигометастатическое поражение забрюшинного лимфатического узла

● **Figure.** Retroperitoneal lymph node oligometastasis



уплотнена, утолщена, явных признаков диссеминации опухолевого процесса нет. Выполнено удаление опухолевого измененного лимфатического узла с окружающей клетчаткой. Гистологически подтвержден метастаз серозной аденокарциномы high-grade. После повторного обсуждения на консилиуме было принято решение продолжить проведение терапии олапарибом 300 мг 2 раза в сутки – до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первоначальный подход к лечению пациентки в полной мере отражает современные стандарты лечения РЯ – раннее BRCA-тестирование, выполнение первичной циторедуктивной операции, последующее проведение платиносодержащей химиотерапии и назначение поддерживающей терапии олапарибом. В свою очередь тактика, выбранная при рецидиве заболевания, у специалиста, знакомого с проблемой лечения распространенного РЯ, неизбежно вызовет некоторые вопросы:

■ Почему было принято решение о выполнении повторной циторедукции вместо проведения химиотерапии?

■ В связи с чем это вмешательство выполнено не в полноценном объеме, а в варианте лапароскопического удаления выявленного лимфатического узла?

■ По какой причине было решено отказаться от второй линии химиотерапии, а продолжить терапию олапарибом, несмотря на прогрессирование на фоне ее проведения?

В рамках этой дискуссионной статьи мы постарались осветить эти аспекты лечения и аргументировать, почему были приняты именно такие решения по тактике ее лечения больной.

### **БЫЛИ ЛИ У ПАЦИЕНТКИ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЧАЛА ОЧЕРЕДНОЙ ЛИНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ?**

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) проведение химиотерапии второй линии целесообразно начинать при выявлении роста опухолевых очагов и/или при появлении клинических симптомов рецидива

опухолевого процесса. Раннее начало противоопухолевой терапии не увеличивает продолжительность жизни пациенток, но ухудшает ее качество [9]. Схожая позиция отражена и в рекомендациях NCCN<sup>1</sup>.

Эта рекомендация основана на результатах рандомизированного исследования III фазы MRC OV05/EORTC 55955, которое было проведено для оценки целесообразности раннего начала химиотерапии при рецидивах РЯ. Включались пациентки, достигшие полной ремиссии опухолевого процесса в сочетании с нормальной концентрацией СА-125 после завершения первой линии платиносодержащей химиотерапии. Включенные пациентки наблюдались каждые 3 мес. с оценкой концентрации СА-125 в плазме крови. При выявлении роста концентрации указанного маркера  $\geq 2$  норм пациентки рандомизировались в группу немедленного или отсроченного начала химиотерапии. В первом случае лечащий врач пациентки информировался о выявлении маркерного рецидива и дальнейшее противоопухолевое лечение должно было быть начато как можно раньше, во втором случае – за пациенткой продолжалось дальнейшее наблюдение до клинического или инструментального прогрессирования РЯ. Всего в исследовании приняли участие 1442 пациентки, из которых маркерное прогрессирование РЯ было выявлено у 529. Медиана наблюдения составила 56,9 мес. [10].

По результатам исследования различий в отдаленных результатах лечения пациенток выявлено не было, медиана ОВ в группе немедленного и отсроченного начала лечения составила 25,7 и 27,1 мес. соответственно (ОР 0,98;  $p = 0,85$ ). При этом медиана времени до начала второй линии противоопухолевой терапии составила 0,8 и 5,6 мес. соответственно (ОР 0,29;  $p < 0,001$ ) – т. е. во 2-й группе исследования реальная необходимость в начале химиотерапии возникла приблизительно на 5 мес. позже, чем выявлялся маркерный рецидив заболевания. Качество жизни пациенток при этом было достоверно выше в группе отсроченного начала противоопухолевой терапии [10].

Отметим, что протоколом исследования MRC OV05 была регламентирована только частота визитов для обследования пациенток, а спектр проводимых клинических и инструментальных обследований определялся в соответствии с локальной практикой участвующих центров. Результаты исследования MRC OV05 были представлены в 2010 г., а набор пациенток проводился в период с 1999 по 2005 г. Соответственно, доступность современных методов радиографической визуализации опухолевого процесса была ограничена, наибольшее количество пациенток наблюдалось при помощи физикального осмотра и ультразвукового метода обследования<sup>2</sup>.

В то же время представляется важным оговориться, что в MRC OV05 не участвовали пациентки, получавшие терапию ингибиторами PARP, что не позволяет в полной мере экстраполировать его результаты на всю современную популяцию пациенток с рецидивами РЯ. Тем не менее

<sup>1</sup> NCCN Clinical practice guidelines - Ovarian cancer, 2023. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).

<sup>2</sup> MRC Clinical Trials Unit. OV05: Early treatment based on CA125 levels alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators. Available at: <https://www.mrcctu.ucl.ac.uk/studies/all-studies/ov05/>.

в обсуждаемом клиническом случае было отмечено появление единичного в виде поражения подвздошного лимфатического узла небольших размеров, характер которого не соответствовал симптомной рецидивной опухоли, а общий статус пациентки на момент принятия решения соответствовал 0 баллов. Отказ от немедленной инициации химиотерапии представлялся безопасным, показания для незамедлительного начала химиотерапии отсутствовали.

## ПОЧЕМУ ПРИ РЕЦИДИВЕ НЕ БЫЛА ВЫПОЛНЕНА ПОЛНОЦЕННАЯ ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ?

Повторные циторедуктивные вмешательства при «платиночувствительных» рецидивах РЯ могут увеличивать ОБ пациенток – при соблюдении условий отбора пациенток для их выполнения и достижении полной циторедукции. В соответствии с последним консенсусом группы GClG по лечению РЯ выполнение вторичной циторедукции следует рассматривать у всех пациенток с рецидивами РЯ при соответствии критериям AGO-Score [11]. Эта шкала была разработана для отбора пациенток с рецидивами РЯ на вторичную циторедукцию по результатам исследования DESKTOP I и DESKTOP II [12, 13]. Пациентка считается подходящей для вторичной циторедукции при соответствии всем перечисленным категориям:

- ранее выполненная полная первичная циторедукция;
- длительность бесплатинового интервала >6 мес.;
- общий статус по шкале ECOG 0 баллов;
- отсутствие клинически значимого асцита (>500 мл).

На основании полученных данных было проведено рандомизированное многоцентровое исследование DESKTOP III, которое на сегодняшний день представляет наилучшую доказательную базу для выполнения вторичных циторедуктивных вмешательств при РЯ [14]. Отбор пациенток в это исследование осуществлялся на основании шкалы AGO-Score, включались пациентки с первым «платиночувствительным» рецидивом РЯ. Основным оцениваемым показателем исследования была ОБ пациенток. В DESKTOP III было включено 407 пациенток, 206 из них было рандомизировано в группу циторедуктивной хирургии с последующим проведением химиотерапии, 201 пациентка – в группу химиотерапии. Лекарственный этап лечения проводился на усмотрение лечащего врача. Сформированные группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим характеристикам, у 80% пациенток в обеих группах гистотип опухоли соответствовал серозной high-grade аденокарциноме. Медиана наблюдения составила 69,8 мес. Полная циторедукция в группе хирургического лечения была достигнута у 75,5% пациенток.

По результатам исследования медиана ОБ составила 53,7 мес. в группе вторичной циторедукции по сравнению с 46,0 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59–0,96;  $p = 0,02$ ), что соответствует снижению относительного риска смерти на 25%. Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. Медиана ВБП составила 18,4 и 14,0 мес. соответственно (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54–0,82), различия были статистически достоверными. При этом преимущество в выживаемости

отмечалось только у тех пациенток, у которых была достигнута полная вторичная циторедукция, пациентки с резидуальной опухолью характеризовались достоверно худшими показателями выживаемости по сравнению с неоперированными пациентками. Отметим, что набор пациенток в исследование DESKTOP III проводился в период с 2010 по 2015 г., т. е. до широкого внедрения BRCA-тестирования и терапии ингибиторами PARP в терапию РЯ [15–17]. Возможности ее экстраполяции на пациенток с прогрессированием РЯ на фоне терапии этими препаратами на данный момент неизвестны.

При этом в другом рандомизированном исследовании GOG-0213 позитивного влияния вторичной циторедукции на отдаленные результаты лечения выявлено не было. Эта работа была посвящена изучению 2 аспектов лечения «платиночувствительных» рецидивов РЯ: позволяет ли выполнение вторичных циторедукций увеличить ОБ пациенток и эффективно ли добавление бевацизумаба к химиотерапии паклитакселом и карбоплатином? Дизайн исследования был составлен соответствующим образом и предусматривал двойную рандомизацию пациенток [18], в контексте этого обсуждения нас интересует хирургическая часть этого исследования [19]. Включались пациентки с «платиночувствительными» рецидивами РЯ, у которых был отмечен полный эффект лечения после первой линии химиотерапии. Критериев отбора для выполнения вторичных циторедукций предусмотрено не было, возможность ее выполнения оценивалась лечащим врачом по субъективным критериям. Подходящие пациентки рандомизировались в группу хирургического лечения с последующей химиотерапией или в группу только химиотерапии. Всего в исследование было включено 485 пациенток.

По результатам исследования полная вторичная циторедукция была достигнута у 146 (64%) пациенток. При медиане наблюдения 48,1 мес. медиана ОБ составила 50,6 мес. в группе хирургического лечения и 64,7 мес. в группе только химиотерапии (ОР 1,29; 95% ДИ 0,97–1,72;  $p = 0,08$ ), а медиана ВБП – 18,9 и 16,2 мес. соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,66–1,01). По сравнению с неоперированными пациентками подгруппа пациенток с полной вторичной циторедукцией характеризовалась значительно более длительной медианой ВБП – 22,4 мес. по сравнению с 16,2 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,48–0,80), однако медиана ОБ составила 56,0 и 64,7 мес. соответственно (ОР 1,03; 95% ДИ 0,74–1,46). Исследование GOG-0213 отличается рядом недостатков, обсуждение которых выходит далеко за рамки этой дискуссионной статьи [20], выделим главный из них – отсутствие четких критериев отбора пациенток для выполнения вторичных циторедуктивных операций. Единственный вывод, который можно сделать из этого исследования, – если оперировать непонятно кого, получится непонятно что.

В метаанализе, включившем 36 исследований и объединившем результаты лечения 2805 пациенток, было подтверждено снижение риска смерти пациенток с рецидивами РЯ при выполнении вторичных циторедукций. Данный метаанализ был проведен с использованием оригинальной методологии: включались исследования, опубликованные

в период с 1983 по 2021 г., т.к. большинство работ не включало группу сравнения, идентифицированные исследования анализировались по одному основному параметру – частоте репортированных летальных исходов. По результатам проведенного анализа увеличение частоты выполнения полных циторедукций достоверно ассоциировалось со снижением риска смерти. Более того, авторы репортировали аналогичный эффект и для оптимальных циторедукций, однако отметим, что последнее не подтверждено в рандомизированных исследованиях [21].

Таким образом, в обсуждаемом клиническом случае у пациентки не было показаний для выполнения вторичной циторедукции в классическом понимании этого вмешательства – выполнения лапаротомии с последующей полноценной интраоперационной ревизией брюшной полости, удаления всех явных макроскопических проявлений опухолевого процесса, а также очагов, подозрительных в отношении такового.

### ПОЧЕМУ МОЖЕТ БЫТЬ ВАЖНО ПРОВЕДЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НА ИНГИБИТОРАХ PARP?

Лечение пациенток с прогрессированием РЯ после терапии ингибиторами PARP – нерешенная на сегодняшний день проблема. Результаты подгруппового анализа ( $n = 147$ ) рандомизированного исследования SOLO2 продемонстрировали, что пациентки после терапии олапарибом достоверно хуже отвечают на последующую химиотерапию по сравнению с теми пациентками, кто получал плацебо в рамках этого исследования. Медиана времени до последующего прогрессирования РЯ достоверно снижалась среди пациенток, получавших олапариб, и составила 12,1 мес. в группе олапариба по сравнению с 6,9 мес. в группе плацебо (ОР 2,17; 95% ДИ 1,47–3,19), в первую очередь – за счет снижения эффективности платиносодержащей химиотерапии (ОР 2,89; 95% ДИ 1,73–4,82) [22]. Очевидно, это делает бессмысленным применение термина «платиночувствительный» рецидив в таких клинических ситуациях и указывает на необходимость разработки новых подходов к лечению данной категории пациенток, в том числе – с учетом механизмов развития лекарственной резистентности.

В настоящее время описаны различные механизмы развития приобретенной лекарственной резистентности к ингибиторам PARP [23], включая возникновение «реверсивных» мутаций в генах BRCA1/2, активацию дополнительных механизмов репарации ДНК и «защиты» репликативной вилки [24, 25]. Более того, результаты доклинических исследований демонстрируют существование клональной эволюции опухоли, вследствие которой в различных метастатических очагах могут возникать клоны с уникальными биологическими свойствами, собственными механизмами лекарственной резистентности и различной чувствительностью к ингибиторам PARP [26].

В будущем углубленное понимание этих процессов может стать основой для разработки персонализированных вариантов лекарственной терапии, а в настоящем это

создает предпосылки для обоснования рациональности эрадикации резистентных клонов опухоли путем локального воздействия на зону прогрессирования опухолевого процесса. Рандомизированных исследований, подтверждающих или опровергающих эффективность такого подхода в настоящее время нет, и едва ли приходится ожидать их появления. Тем не менее несколько ретроспективных работ свидетельствуют о потенциальной эффективности локального лечения при олигопрогрессировании РЯ на фоне применения ингибиторов PARP.

В июле 2022 г. E. Paluzzi et al. представили результаты многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в Италии. В исследование было включено 30 пациенток с олигопрогрессированием РЯ на фоне проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP, которым вместо инициации очередной линии системной противоопухолевой терапии было проведено локальное лечение с последующим продолжением терапии PARP-ингибиторами. Медиана возраста пациенток составила 49,5 года, олапариб, нирапариб и рукапариб получали 33, 60 и 7% из них соответственно, 10 (33,4%) пациенткам было проведено хирургическое лечение, остальным 20 (66,6%) – стереотаксическая лучевая терапия. Во всех случаях хирургического лечения была достигнута полная циторедукция, в группе лучевой терапии полный или частичный ответ были достигнуты у 10 (50%) пациенток.

По результатам проведенного исследования такой подход привел к существенному увеличению времени до начала следующих линий терапии – основному оцениваемому показателю данного исследования. При проведении хирургического лечения медиана времени до следующей линии терапии составила 6 мес. в группе хирургического лечения и 10 мес. в группе лучевой терапии ( $p = 0,53$ ), а медиана времени без проведения химиотерапии в данной категории пациенток достигла 32 мес. (95% ДИ 23,8–40,1 мес.). При этом у 15 (50%) пациенток после локального лечения было отмечено последующее прогрессирование заболевания вне зон проведенного локального лечения, которое потребовало последующей отмены ингибиторов PARP и проведения очередной линии системной противоопухолевой терапии. Авторы отмечают, что остальные 15 (50%) пациенток продолжали терапию ингибиторами PARP на момент сбора данных [27].

В 2023 г. T. Gauduchon et al. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования по изучению эффективности продолжения поддерживающей терапии олапарибом после олигопрогрессирования РЯ на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP. В исследовании приняли участие 74 пациентки из 20 клиник, медиана возраста включенных пациенток составила 61 год, у 65% были выявлены патогенные мутации в генах BRCA1/2; олапариб, нирапариб и рукапариб получали 61, 32 и 7% пациенток соответственно. Всем включенным в исследование пациенткам при выявлении прогрессирования проводилось локальное лечение на зону прогрессии – лучевая терапия (44%), хирургическое лечение (43%) или иные варианты локальной терапии, включая криоабляцию или радиочастотную абляцию [28].

Медиана наблюдения за пациентками составила 14,8 мес. По результатам исследования медиана ВБП от момента выявления прогрессирования опухолевого процесса составила 11,5 мес. (95% ДИ 7,4–17,2 мес.). Медиана ОВ достигнута не была, а показатель 1-летней ОВ – 90,7% (95% ДИ 79,1–96,0%). Отметим, что данные цифры следует интерпретировать с учетом того факта, что в это исследование включались преимущественно предлеченные пациентки – 92% пациенток до включения в исследование получили  $\geq 3$  линий противоопухолевой терапии. При этом наилучшие показатели выживаемости были отмечены среди тех пациенток, у кого был только один прогрессирующий очаг опухолевого процесса – в данной категории пациенток медиана ВБП составила 14,9 мес. по сравнению с 6,0 мес. среди пациенток с  $>1$  очагом прогрессирования (ОР 2,82;  $p = 0,0016$ ) [28].

Достоверно неизвестно, как часто развивается олигопрогрессирование на фоне терапии ингибиторами PARP. Небольшое ретроспективное исследование ( $n = 58$ ), опубликованное V. Cerda et al. в 2022 г., продемонстрировало, что у примерно трети пациенток прогрессирование было ограничено  $\leq 3$  анатомическими зонами, что может соответствовать критерию олигопрогрессирования опухолевого процесса. Медиана линий ранее проведенной химиотерапии в этой работе составила 2 линии, медиана наблюдения за пациентками – 48 мес., при этом прогрессирование в процессе поддерживающей терапии олапарибом было зарегистрировано у 32 (55%) пациенток. Из них у 11 (34%) было олигопрогрессирование в соответствии с приведенным критерием. Наиболее частыми анатомическими зонами были тазовые или забрюшинные лимфатические узлы (27%), печень (27%), брюшина (27%), легкие или лимфатические узлы средостения (14%), а также головной мозг (5%). При этом авторы не выявили достоверных различий в показателях выживаемости пациенток с олигометастатическим характером опухолевой прогрессии и системным прогрессированием с точки зрения ОВ ( $p = 0,81$ ) или ВБП ( $p = 0,95$ ) [29]. Существенным ограничением этой работы является выбранный критерий олигопрогрессирования – очевидно, что пациентка с метастатическим поражением одного забрюшинного лимфатического узла и пациентка с появлением метастаза в головном мозге, печени и легких будут характеризоваться разным онкологическим прогнозом. Кроме того, термин «олигопрогрессирование» представляется некорректным применять по отношению к пациенткам с канцероматозом брюшины. Малый размер выборки и ретроспективный характер исследования также ограничивают возможность экстраполяции полученных данных [29].

R. Perez-Lopez et al. в 2017 г. представили результаты ретроспективного исследования по оценке частоты

«смешанных» радиографических ответов на терапии олапарибом. В исследование было включено 113 пациенток с различными солидными опухолями (65 [57,5%] – рак яичников), получавших препарат в рамках клинических исследований. Под смешанным ответом подразумевалось прогрессирование по  $\geq 1$  очагу, в то время как контроль над остальными проявлениями опухолевого процесса сохранялся. Суммарно у 46 (40,7%) пациенток в процессе терапии PARP-ингибиторами был отмечен смешанный радиографический ответ в соответствии с указанным определением. Такое явление наблюдалось при метастатическом поражении различных анатомических зон, в порядке убывания частоты – брюшина (35,2%), лимфатические узлы (28,5%), печень (13,0%), легкие (6,7%), плевра (6,7%), мягкие ткани (2,6%). Более того, у части пациентов смешанный ответ наблюдался в различных метастатических очагах в одном органе. Такие варианты ответа на терапию ассоциировались с достоверным снижением ВБП (ОР 0,56;  $p = 0,027$ ) и ОВ (ОР 0,49;  $p = 0,01$ ) пациентов [30]. Косвенно эти данные поддерживают гипотезу о возможности «анатомической изоляции» резистентных к ингибиторам PARP опухолевых клонов при РЯ и роли локального воздействия для улучшения результатов лечения РЯ.

## ЧЕГО УДАЛОСЬ ДОСТИЧЬ ВЫБРАННОЙ СТРАТЕГИЕЙ ЛЕЧЕНИЯ?

После хирургического этапа лечения пациентка продолжила терапию олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки. По данным последнего контрольного обследования в январе 2023 г. – без признаков прогрессирования заболевания. Срок терапии олапарибом от выполнения локального лечения на момент публикации этой статьи составляет 23 мес. Пациентка переносит лечение без значимой токсичности, сохраняет высокое качество жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере лечения конкретной пациентки с распространенным раком яичников продемонстрированы возможности реализации концепции индивидуализированного лечения при олигопрогрессировании РЯ на фоне терапии ингибиторами PARP. Потенциально это представляет собой новую стратегию лечения для данной категории пациенток, однако, безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли такого подхода в современных подходах к лечению рецидивов РЯ.



Поступила / Received 28.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2023

Принята в печать / Accepted 26.05.2023

## Список литературы / References

- 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>.
- DiSilvestro P., Banerjee S., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A. et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>.
- Harter P., Mouret-Reynier M.A., Pignata S., Cropet C., González-Martín A., Bogner G. et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced

- ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol*. 2022;164(2):254–264. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.016>.
4. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>.
  5. Monk BJ, Parkinson C, Lim M.C., O'Malley D.M., Oaknin A., Wilson M.K. et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3952–3964. <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.01003>.
  6. 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>.
  7. Coleman R.L., Fleming G.F., Brady M.F., Swisher E.M., Steffensen K.D., Friedlander M. et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403–2415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707>.
  8. Ray-Coquard I, Leary A., Pignata S., Crozet C., González-Martín A., Bogner G. et al. Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(7 Suppl.):S1396–S1397. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.025>.
  9. 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*. 2022;12(3s2):198–211. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211>.  
Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-1):198–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211>.
  10. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1155–1163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61268-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61268-8).
  11. Vergote I, Gonzalez-Martín A., Lorusso D., Gourley C., Mirza M.R., Kurtz J.E. et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):e374–e384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00139-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00139-5).
  12. Harter P, du Bois A., Hahmann M., Hasenburger A., Burges A., Loibl S. et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1702–1710. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9058-0>.
  13. Harter P, Sehouli J., Reuss A., Hasenburger A., Scambia G., Cibula D. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):289–295. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820aaafd>.
  14. Harter P, Sehouli J., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W. et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2123–2131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103294>.
  15. Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A., Asher R., 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 final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):620–631. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00073-5).
  16. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535>.
  17. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1).
  18. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779–791. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6).
  19. Coleman R.L., Spirtos N.M., Enserro D., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K. et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1929–1939. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902626>.
  20. Ehmann S., Zivanovic O., Chi D.S. Why was GOG-0213 a negative trial? *J Gynecol Oncol*. 2021;32(1):e19. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e19>.
  21. Baek M.H., Park E.Y., Ha H.I., Park S.Y., Lim M.C., Fotopoulou C. et al. Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1659–1670. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02085>.
  22. Frenel J.S., Kim J.W., Aryal N., Asher R., Berton D., Vidal L. et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT-Ov-21 trial. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1021–1028. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.011>.
  23. 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>.
  24. Ray Chaudhuri A., Callen E., Ding X., Gogola E., Duarte A.A., Lee J.E. et al. Replication fork stability confers chemoresistance in BRCA-deficient cells. *Nature*. 2016;535(7612):382–387. <https://doi.org/10.1038/nature18325>.
  25. Schlacher K. PARPi focus the spotlight on replication fork protection in cancer. *Nat Cell Biol*. 2017;19(11):1309–1310. <https://doi.org/10.1038/ncb3638>.
  26. Färkkilä A., Rodríguez A., Oikonen J., Gulhan D.C., Nguyen H., Dominguez J. et al. Heterogeneity and Clonal Evolution of Acquired PARP Inhibitor Resistance in TP53- and BRCA1-Deficient Cells. *Cancer Res*. 2021;81(10):2774–2787. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2912>.
  27. Palluzzi E., Marchetti C., Cappuccio S., Avesani G., Macchia G., Gambacorta M.A. et al. Management of oligometastatic ovarian cancer recurrence during PARP inhibitor maintenance. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(9):1164–1170. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003543>.
  28. Gauduchon T., Kfoury M., Lorusso D., Floquet A., Ventriglia J., Salaun H. et al. PARP inhibitors (PARPi) prolongation after local therapy for oligometastatic progression in relapsed ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2023;173:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.04.002>.
  29. Cerda V.R., Lu D., Scott M., Kim K.H., Rimel B.J., Kamrava M. Evaluation of patterns of progression on poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) maintenance in ovarian cancer: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(2):153–158. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003053>.
  30. Perez-Lopez R., Roda D., Jimenez B., Brown J., Mateo J., Carreira S. et al. High frequency of radiological differential responses with poly(ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor therapy. *Oncotarget*. 2017;8(61):104430–104443. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22303>.

### Информация об авторах:

**Румянцев Алексей Александрович**, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

**Заренкова Анастасия Константиновна**, врач-онколог, Подольская областная клиническая больница; 142110, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38; nastua-zar@mail.ru

**Кирсанов Владислав Юрьевич**, доцент кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kivladislav@yandex.ru

### Information about the authors:

**Alexey A. Rumyantsev**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

**Anastasiya K. Zarenkova**, Oncologist, Podolsk Regional Clinical Hospital; 48, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia; nastua-zar@mail.ru

**Vladislav Yu. Kirsanov**, Associate Professor Department of Oncology of N.V. Sklifosovskiy Clinical Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kivladislav@yandex.ru