

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-75-85>

Сравнительная характеристика эффективности терапии PARP-ингибитором у пациенток с первичным раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г.

М.Я. Кузьменко^{1, 2}, В.В. Жданова¹, В.И. Павлова¹, М.С. Шведский¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Мария Яковлевна Кузьменко maria.72.tmn@mail.ru

Введение. Злокачественные новообразования яичников являются 5-й по частоте причиной смерти у женщин в США и 8-й – в мире. Как в России, так и на территории Тюменской области за последние 10 лет наблюдался постепенный рост заболеваемости раком яичников: среднегодовой темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2012 по 2022 г. на территории Российской Федерации составил 0,03 %, а общий прирост – 2,52 %. Большую роль в возникновении данного злокачественного заболевания играет наследственная предрасположенность, связанная с наличием мутации в генах *BRCA1/2*.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость поддерживающей терапии PARP-ингибитором у пациенток с high grade серозным и эндометриоидным раком яичников в Тюменской области в период 2019–2023 гг.

Материалы и методы. Проведены ретроспективный статистический анализ общей заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников, оценка 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациенток на фоне приема PARP-ингибитора и предшествующей платиносодержащей полихимиотерапии.

Результаты. Общая группа обследуемых пациенток включала 79 женщин, из них PARP-ингибитор в качестве поддерживающей терапии при первичном раке яичников был назначен 36 наблюдаемым, отдельно была выделена группа плацебо – 27 пациенток, не получавших таргетную терапию после платиносодержащей полихимиотерапии. В процессе работы выявлено, что прием PARP-ингибитора демонстрирует лучшие результаты в отношении как 5-летней общей выживаемости (абсолютный прирост составлял 11,6 %), так и выживаемости без прогрессирования (абсолютный прирост – 35,6 %).

Выводы. Вне зависимости от объема циторедукции и предшествующих схем лечения прогрессирование заболевания на фоне приема PARP-ингибитора наблюдалось значительно реже, чем у пациенток, не получивших таргетную терапию: 33,3 % случаев против 58,6 % случаев.

Ключевые слова: рак яичников, PARP-ингибитор, *BRCA1/2*-мутация, HRD-статус, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Кузьменко М.Я., Жданова В.В., Павлова В.И., Шведский М.С. Сравнительная характеристика эффективности терапии PARP-ингибитором у пациенток с первичным раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):75–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-75-85>

Comparative characteristics of the effectiveness of therapy with PARP inhibitor in patients with primary ovarian cancer in the Tyumen Region in the period from 2019 to 2023

M. Ya. Kuzmenko^{1, 2}, V. V. Zhdanova¹, V. I. Pavlova¹, M. S. Shvedskiy¹

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Mariya Yakovlevna Kuzmenko *maria.72.tmn@mail.ru*

Background. Malignant neoplasms of the ovaries are the fifth leading cause of death in women in the United States and the eighth in the world. Over the past ten years, both in Russia and in the Tyumen Region, there has been a gradual increase in the incidence of ovarian cancer: the average annual growth rate of standardized incidence rates from 2012 to 2022 in the Russian Federation was 0.03 %, and the overall increase was –2.52 %. Hereditary predisposition associated with the presence of a mutation in the *BRCA1/2* genes plays a major role in the occurrence of this malignant disease.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of maintenance therapy with a PARP inhibitor in patients with high-grade serous and endometrioid ovarian cancer in the Tyumen Region from 2019 to 2023.

Materials and methods. A retrospective statistical analysis of the overall incidence of ovarian malignancies, assessment of 5-year overall survival and progression-free survival in patients receiving a PARP inhibitor and previous platinum-based polychemotherapy was performed.

Results. The total group of examined patients included 79 women, of whom PARP inhibitor as maintenance therapy for primary ovarian cancer was prescribed to 36 observed patients, a separate placebo group was allocated – 27 patients who did not receive targeted therapy after platinum-containing polychemotherapy regimens. In the course of the work, it was found that the use of PARP inhibitor demonstrates better results both in terms of 5-year overall survival (absolute gain was 11.6 %) and progression-free survival (absolute gain – 35.6 %).

Conclusion. Regardless of the volume of cytoreduction and previous treatment regimens, disease progression against the background of taking a PARP inhibitor was observed significantly less frequently than in patients who did not receive targeted therapy: 33.3 % versus 58.6 %.

Keywords: ovarian cancer, PARP inhibitor, *BRCA1/2* mutation, HRD status, overall survival, progression-free survival

For citation: Kuzmenko M.Ya., Zhdanova V.V., Pavlova V.I., Shvedskiy M.S. Comparative characteristics of the effectiveness of therapy with PARP inhibitor in patients with primary ovarian cancer in the Tyumen Region in the period from 2019 to 2023. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(1):75–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-75-85>

Введение

Согласно данным мировой статистики, злокачественные новообразования (ЗНО) яичников занимают 3-е место по распространенности среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Среди всех злокачественных заболеваний рак яичников (РЯ) является 5-й по частоте причиной смерти у женщин в США и 8-й – в мире [1, 2]. Несмотря на существующие методы лечения, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных остается достаточно низкой – <45 % [3]. Согласно прогнозам GLOBOCAN на 2022 г., к 2050 г. число женщин с диагнозом РЯ во всем мире вырастет более чем на 55 % и составит 503 448. По прогнозам, число женщин, умирающих от РЯ каждый год, увеличится до 350 956 (что почти на 70 % больше, чем в 2022 г.) [4].

В Российской Федерации (РФ) в 2022 г. РЯ занимал 7-е место (4,1 %) среди всех ЗНО женского населения страны, в Тюменской области (ТО) в 2022 г. распространенность данной патологии составляла 4,3 % среди женщин [5, 6]. Как в России, так и на территории ТО за последние 10 лет наблюдался постепенный рост заболеваемости ЗНО яичников: среднегодовой темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2012 по 2022 г. на территории РФ составил 0,03 %, а общий прирост – –2,52 % [5].

Большую роль в возникновении данного злокачественного заболевания играет наследственная предрасположенность, связанная с наличием мутации в генах *BRCA1/2*. Согласно источникам литературы, рассмат-

риваемые мутации в общей популяции встречаются у 1 из 300–600 человек и диагностируются в 10–27 % случаев новообразований яичников [7]. Следует отметить, что при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* значительно увеличивается риск возникновения не только ЗНО яичников, но и рака молочной железы, а по некоторым данным – и рака поджелудочной железы, предстательной железы и других локализаций [8].

Благодаря результатам, продемонстрированным в международных рандомизированных двойных слепых исследованиях SOLO-1 (опубликованных в 2018 г.) и PAOLA-1 (в 2019 г.), был достигнут прорыв в лечении ЗНО яичников. Новые схемы лечения с использованием PARP-ингибитора позволили добиться увеличения ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациенток с *BRCA*-ассоциированным, HRD-положительным (HRD – homologous recombination deficiency, дефицит гомологичной рекомбинации) РЯ.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость поддерживающей терапии PARP-ингибитором у пациенток с high grade серозным и эндометриоидным РЯ в ТО в период 2019–2023 г.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный статистический анализ общей заболеваемости ЗНО яичников на территории юга ТО. Осуществлена оценка 5-летней ОВ и ВБП методом Каплана–Мейера у пациенток на фоне приема PARP-ингибитора (300 мг 2 раза в день *per os*) и платиносодержащей полихимиотерапии (ПХТ),

а также оценка нежелательных явлений (НЯ) у пациенток после завершения предшествующих курсов ПХТ и в процессе приема PARP-ингибитора. Оценка степени тяжести НЯ проводилась в соответствии с критериями CTCAE – общими критериями токсичности НЯ Национального института рака США.

В исследование были включены 79 пациенток с high grade серозным и эндометриоидным РЯ III–IV стадии в возрастном диапазоне от 38 до 75 лет (средний возраст составлял 56,28 года), с *BRCA1/2*-ассоциированной и/или HRD-положительной опухолью, получавших курсы платиносодержащей ПХТ и поддерживающую терапию PARP-ингибитором в многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень) с 2019 по 2023 г.

Диагноз устанавливали на основе результатов послеоперационного морфологического исследования. Иммуногистохимический анализ выполняли в иммунофлуоресцентном Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием следующих мышиных моноклональных антител: рах8 (клон – MRQ-50), WT1 (клон – 6F-H2) и кроличьих моноклональных антител p53 (клон – SP5), NapsinA (клон – EP205), Progesterone Receptor (клон – Y85), Estrogen Receptor (клон – 1D5), HER2/neu (клон – PBM-46A6), Ki-67 (клон – SP6). Изучение стеклопрепаратов осуществляли на микроскопе Axiolab (Carl Zeiss, Германия) с дальнейшей морфометрической оценкой. На срезах, окрашенных по иммуногистохимическим методикам, на условной единице площади проводили подсчет клеток, в которых выявлялась экспрессия соответствующих белков.

Материалом для анализа ДНК служила как венозная кровь, так и опухолевая ткань в парафиновых блоках после гистологической верификации. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Hitachi, Япония). Детекцию мутации в геномной ДНК проводили с использованием набора реагентов методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Использовали диагностическую панель, включающую 8 мутаций в генах *BRCA1* (5382insC, 4153delA, 300T>G (Cys61Gly), 3875delGTCT, 185delAG, 3819delGTAAA, 2080delA) и *BRCA2* (6174delT).

С 2022 г., на втором этапе, всем пациенткам с отрицательным *BRCA*-статусом при первичной диагностике методом полимеразной цепной реакции было выполнено полное геномное секвенирование – секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). Методом NGS, с помощью NimbleGen SeqCapEZ Choice (Roche, США) осуществляли поиск редких генетических вариантов в вышеуказанных генах. В процессе анализа данных было выявлено, что из 79 пациенток обследованию методом NGS подверглось лишь 30 (38,0 %), у остальных 49 (62,0 %) паци-

ентов детекция мутации в геномной ДНК ограничивалась лишь методом полимеразной цепной реакции. Сам процесс секвенирования осуществлялся на приборе Illumina MiSeq (Illumina, США), а полученные данные анализировались с помощью программ SnpSift, SnpEff, ANNOVAR, SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, Alamut Batch.

Обработка статистических данных в исследовании проводилась с использованием Microsoft Excel (США), программного пакета IBM SPSS Statistics v.25. Для анализа данных применялись методы описательной статистики, включая расчет средних значений, медианы и стандартных отклонений для количественных показателей. Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В случаях, когда распределение данных отличалось от нормального, для сравнения количественных показателей независимых выборок применялся непараметрический тест Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Графики ОБ и БРВ были построены по методу Каплана–Мейера, а достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась с использованием логарифмического рангового (*log-rank*) критерия. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Выполнен сравнительный анализ полученных результатов с данными, представленными в международных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы SOLO-1, включающих пациенток с впервые диагностированным распространенным (III–IV стадии) серозным или эндометриоидным РЯ, раком маточных труб или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, с наличием *BRCA1/2*-мутации, у которых наблюдался полный или частичный клинический ответ после проведенных курсов ПХТ на основе препаратов платины, и PAOLA-1, в котором оценивались отдаленные результаты лечения у пациенток с впервые диагностированным распространенным серозным или эндометриоидным РЯ, раком маточных труб или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, с наличием HRD-положительного статуса, независимо от исхода хирургического вмешательства или статуса мутации *BRCA1/2*, с учетом полного или частичного ответа на платино-таксановую терапию в сочетании с бевацизумабом.

Результаты

Среди 79 пациенток с *BRCA1/2*-, HRD-ассоциированной опухолью яичников мутации в гене *BRCA1* были обнаружены в 63 (79,7 %) случаях, в гене *BRCA2* – в 8 (10,1 %) случаях, а HRD-положительный, *BRCA*-отрицательный статус обнаружен лишь в 8 случаях, что составляло 10,1 % общей группы и 26,7 % пациенток, направленных на NGS-обследование.

При анализе мутаций в гене *BRCA1* в рассматриваемой нами группе пациенток частота встречаемости 5382insC в гетерозиготном состоянии составляла 58,7 %, 300T>G – 7,9 %, 4153delA – 7,9 %, 2080delA – 6,3 %, 4158A>G – 3,2 %, в остальных случаях единично встречались мутации с.5251C>T, 185delAG, с.331G>T, p.E111X, с.3481_3491del, p.E1161fs, (V802Cfs*8): p.(Val802CysfsTer8), chr17:41209095G>ANM_005732.3p.R1751X, exon11:c.1510delC: p.R504Vfs*28, exon11:c.1058G>A:p.(W353*), с.3979delC:p.Q1327Ig и делеция 3819delGTAAA (15,9 % от общего числа обследуемых) (рис. 1). В гене *BRCA2* обнаруживались единичные мутации: 6174delT, с.9090dupA, p.T3030fs, exon11:c.52B6T>G:p.(Y1762*), exon11:c.5073dup:p.(W1692Mfs*3) и др.

В табл. 1 представлен анализ наследственных и морфологических особенностей опухолей у пациенток с ЗНО яичников.

Хирургическому лечению на первом этапе подверглись 48 (60,75 %) пациенток. В 31 (39,24 %) случае циторедуктивная операция была выполнена после курсов неoadъювантной платиносодержащей ПХТ. При оценке эффективности первичного оперативного вмешательства выявлено, что оптимальная циторедукция наблюдалась в 21 (43,75 %) случае, а неоптимальная – в 27 (56,25 %) случаях, что было связано с высоким индексом перитонеального канцероматоза. Среди пациенток, получавших неoadъювантную ПХТ, оптимальной циторедукции получилось добиться в 5 (16,1 %) случаях, а неоптимальной – в 26 (83,9 %).

После достижения положительной динамики (частичного или полного ответа) на фоне ранее проведенной платиносодержащей ПХТ по схеме PP (паклитаксел + карбоплатин) пациенткам назначался ингибитор PARP – препарат олапариб. Таргетная терапия PARP-ингибитором в рамках последующей схемы

Таблица 1. Анализ онкологической наследственности и морфологических особенностей опухоли у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным раком яичников

Table 1. Analysis of oncological heredity and morphological features of the tumor in patients with *BRCA1/2*-associated ovarian cancer

Наследственные особенности опухоли Hereditary features of the tumor (n = 71)		
Показатель Parameter	<i>BRCA1</i> (n = 63)	<i>BRCA2</i> (n = 8)
Герминальная мутация, n (%) Germline mutation, n (%)	31 (49,2)	2 (25,0)
Спорадическая мутация, n (%) Sporadic mutation, n (%)	32 (50,8)	6 (75,2)
Линии наследования, n (%): Lines of succession, n (%):		
1-я линия first line	23 (69,7)	
2-я линия second line	10 (30,3)	
Первично-множественное заболевание, n (%) Primary multiple disease, n (%)	10 (14,0)	
Морфологические особенности опухоли Morphological features of the tumor (n = 79)		
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
III	54 (68,4)	
IV	25 (31,6)	
Тип опухоли, n (%): Tumor type, n (%):		
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	65 (82,3)	
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	14 (17,7)	

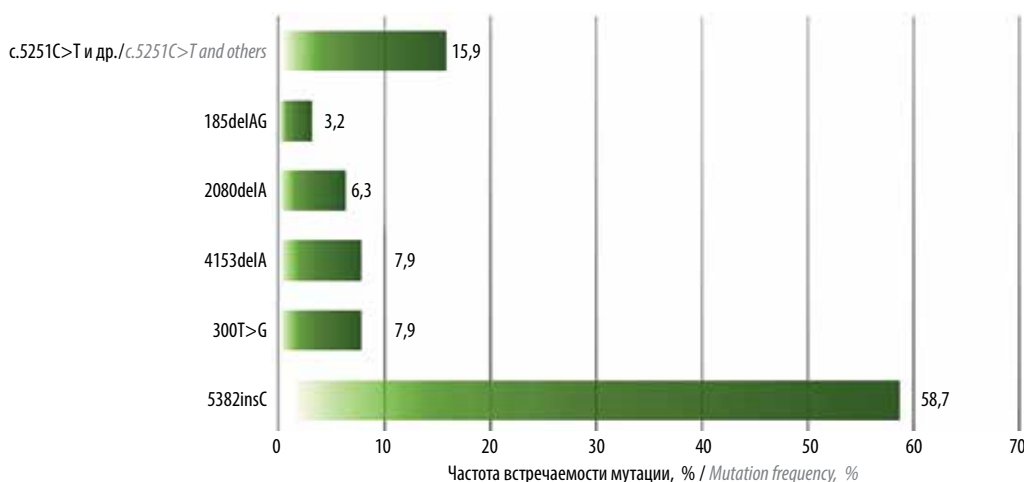


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций в гене *BRCA1* среди пациенток с раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г.

Fig. 1. Frequency of occurrence of mutations in the *BRCA1* gene among patients with ovarian cancer in the Tyumen region in the period from 2019 to 2023

Таблица 2. Распределение пациенток по группам в зависимости от объема предшествующего лечения и динамики заболевания на фоне проводимой терапии, n (%)

Table 2. Distribution of patients into groups depending on the volume of previous treatment and the dynamics of the disease during the therapy, n (%)

Наблюдаемая группа Observed group	Объем циторедуктивной операции Volume of cytoreductive surgery	Динамика заболевания Dynamics of the disease
Неoadъювантная полихимиотерапия + операция + адъювантная полихимиотерапия + PARP-ингибитор (n = 20) Neoadjuvant polychemotherapy + surgery + adjuvant polychemotherapy + PARP inhibitor (n = 20)	ОЦ – 4 (20,0) OC – 4 (20.0)	Стабилизация – 4 (100) Stabilization – 4 (100) Прогрессирование – 0 Progression – 0
	НЦ – 16 (80,0) NC – 16 (80.0)	Стабилизация – 9 (56,3) Stabilization – 9 (56.3) Прогрессирование – 7 (43,7) Progression – 7 (43.7)
Операция + адъювантная полихимиотерапия + PARP-ингибитор (n = 16) Surgery + adjuvant polychemotherapy + PARP inhibitor (n = 16)	ОЦ – 6 (37,5) OC – 6 (37.5)	Стабилизация – 6 (100) Stabilization – 6 (100) Прогрессирование – 0 Progression – 0
	НЦ – 10 (62,5) NC – 10 (62.5)	Стабилизация – 8 (80,0) Stabilization – 8 (80.0) Прогрессирование – 2 (20,0) Progression – 2 (20.0)
Неoadъювантная полихимиотерапия + операция + адъювантная полихимиотерапия (n = 7) Neoadjuvant polychemotherapy + surgery + adjuvant polychemotherapy (n = 7)	ОЦ – 1 (14,3) OC – 1 (14.3)	Стабилизация – 0 Stabilization – 0 Прогрессирование – 1 (100) Progression – 1 (100)
	НЦ – 6 (85,7) NC – 6 (85.7)	Стабилизация – 2 (33,3) Stabilization – 2 (33.3) Прогрессирование – 4 (66,7) Progression – 4 (66.7)
Операция + адъювантная полихимиотерапия (n = 22) Surgery + adjuvant polychemotherapy (n = 22)	ОЦ – 11 (50,0) OC – 11 (50.0)	Стабилизация – 9 (81,8) Stabilization – 9 (81.8) Прогрессирование – 2 (18,2) Progression – 2 (18.2)
	НЦ – 11 (50,0) NC – 11 (50.0)	Стабилизация – 1 (9,1) Stabilization – 1 (9.1) Прогрессирование – 10 (90,9) Progression – 10 (90.9)

Примечание. ОЦ – оптимальная циторедукция; НЦ – неоптимальная циторедукция.

Note. OC – optimal cytoreduction; NC – non-optimal cytoreduction.

лечения была показана 50 пациенткам: 14 пациенток получали терапию после платиночувствительного рецидива заболевания, а 36 – первично, в качестве поддерживающей терапии. Остальные наблюдаемые (n = 29) не получали таргетную терапию в последующих схемах лечения, что в рамках нашего исследования с целью достоверной оценки эффективности позволило отнести их в группу плацебо.

PARP-ингибитор назначался в дозе 300 мг в капсулах 2 раза в день ежедневно постоянно до прогрессирования или непереносимой токсичности. С учетом плохой переносимости редукция дозы (150 мг 2 раза в день) потребовалась лишь в 4 (11,1 %) случаях. Продолжительность приема препарата составляла от 1 до

27 мес (средняя продолжительность приема препарата в группе пациенток, получавших таргетную терапию первично, – 11 мес).

Нежелательные явления III–IV степени после курсов адъювантной ПХТ (нейтропения, лейкопения и анемия тяжелой степени, гипопротеинемия и гипоальбуминемия тяжелой степени и др.) были зарегистрированы лишь в 9 (23,1 %) случаях, а осложнения I–II степени (устоляемость, слабость, анемия, лейкопения, тромбоцитопения I–II степени) – в 23 (58,9 %) случаях. На фоне приема PARP-ингибитора НЯ III–IV степени (тяжелые гематологические осложнения) и I–II степени были выявлены в 3 (7,7 %) и 4 (10,3 %) случаях соответственно, что

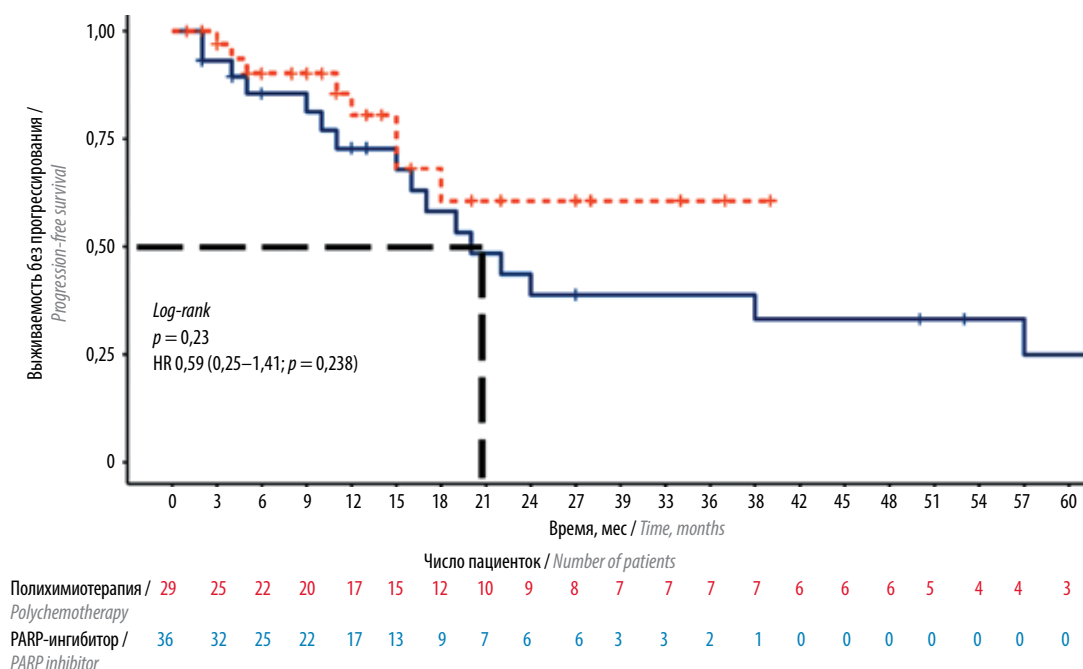


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования среди пациенток, получавших поддерживающую терапию PARP-ингибитором и не получавших ее (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 2. Progression-free survival among patients who received maintenance therapy with a PARP inhibitor and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

указывает на удовлетворительную переносимость поддерживающей терапии.

Распределение по группам с оценкой объема циторедукции и последующей динамики заболевания представлено в табл. 2.

При анализе ВБП (метод Каплана—Мейера) в 2 группах: получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших PARP-ингибитор (только ПХТ) было выявлено, что медиана ВБП в группе PARP-ингибитора не достигнута, а в группе без PARP-ингибитора составила 20 мес. Не обнаружено статистически достоверной разницы в ВБП между группами (отношение рисков (ОР) 0,59; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,25–1,41; $p = 0,238$). Пятилетняя ВБП в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 60,5 % (95 % ДИ 41,3–88,6) против 24,9 % (95 % ДИ 10,8–57,3) в группе, не получавшей PARP-ингибитор (только ПХТ). Абсолютный прирост 5-летней ВБП составил 35,6 % (рис. 2).

Отдельно была выполнена оценка медиан ВБП в 2 группах: с проведенной оптимальной и неоптимальной циторедукцией. Медиана ВБП в группе с оптимальной циторедукцией составила 19 мес, в группе с неоптимальной циторедукцией — 57 мес. Статистически достоверной разницы в медианах ВБП между группами не обнаружено (ОР 2,62; 95 % ДИ 0,77–8,92; $p = 0,123$). Пятилетняя ВБП в группе с оптимальной циторедукцией составила 44,6 % (95 % ДИ 11,1–100) против 29,6 % (95 % ДИ 14,5–60,6) в группе с неопти-

мальной циторедукцией. Абсолютный прирост 5-летней ВБП составил 15,0 % (рис. 3).

Среди пациенток с выполненной оптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор, медиана ВБП не достигнута, а в группе с оптимальной циторедукцией, без приема PARP-ингибитора (только ПХТ), оцениваемый показатель соответствовал 56 мес. Не обнаружено статистически достоверной разницы в ВБП между группами (ОР 0,00; 95 % ДИ 0,00; $p = 0,999$). Среди пациенток с неоптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только ПХТ), медиана ВБП была достигнута только в группе ПХТ и составила 17 мес. Не обнаружено статистически достоверной разницы в медианах ВБП между группами (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,22–1,28; $p = 0,159$). Пятилетняя ВБП в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 56,4 % (95 % ДИ 37,0–85,8) против 16,7 % (95 % ДИ 5,2–53,7) в группе, не получавшей PARP-ингибитор. Абсолютный прирост 5-летней ВБП составил 39,7 % (рис. 4).

С 2019 по 2023 г. летальный исход среди всей группы наблюдаемых был зарегистрирован у 20 пациенток (25,3 % общей группы), из них на фоне первичного приема PARP-ингибитора у безрецидивных пациенток — лишь в 2 случаях (2,5 % общей группы), у рецидивных — в 7 (8,9 %), что указывает на высокую эффективность поддерживающей терапии. Таким образом, на конец 2023 г. оставалась жива и продолжала получать

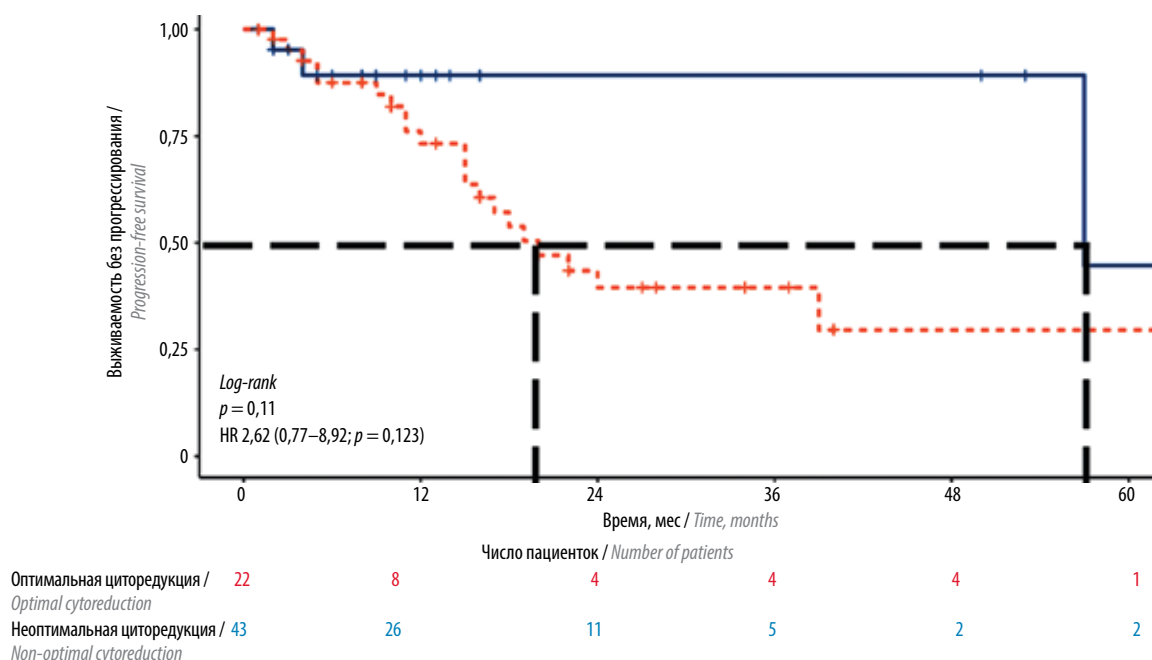


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования после оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции в обеих исследуемых группах. HR – отношение рисков

Fig. 3. Progression-free survival after optimal and suboptimal cytoreductive surgery in both study groups. HR – hazard ratio

терапию 61 (77,2 %) пациентка: из них 43 пациентки продолжали прием таргетной терапии (54,4 % общей группы; 86,0 % группы получающих PARP-ингибитор), а 18 – прием ПХТ (22,8 % общей группы; 62,1 % группы плацебо).

На рис. 5 представлено сравнение медиан ОВ в 2 группах: получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только ПХТ). Медианы ОВ в обеих группах не достигнуты. Обнаружена статистически достоверная разница в ОВ между группами (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,04–0,93; $p = 0,023$). Пятилетняя ОВ в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 69,6 % (95 % ДИ 38,8–100) против 58,0 % (95 % ДИ 40,1–83,8) в группе, не получавшей олапариб. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 11,6 %.

Среди пациенток с проведенной оптимальной и неоптимальной циторедукцией в обеих исследуемых группах медианы ОВ не достигнуты. Статистически достоверной разницы в ОВ между группами не обнаружено (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,38–8,45; $p = 0,455$). Пятилетняя ОВ в группе с оптимальной циторедукцией составила 85,7 % (95 % ДИ 63,3–100) против 64,3 % (95 % ДИ 46,7–88,5) в группе с неоптимальной циторедукцией. Абсолютный прирост 5-летней ОВ – 21,4 % (рис. 6).

При сравнении медиан ОВ в 2 группах: среди пациенток с выполненной оптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших (только ПХТ), медиана ОВ была достигнута в обеих группах и составила 11,9 и 12,1 мес соответ-

ственно. Не обнаружено статистически достоверной разницы в ОВ между группами (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,04–0,81; $p = 0,23$). Пятилетняя ОВ в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 0 % против 20,8 % (95 % ДИ 6,4–68,3) в группе, не получавшей олапариб. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 20,8 %. Среди пациенток с неоптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только ПХТ), медиана ОВ была достигнута только в группе ПХТ и составила 32 мес. Обнаружена статистически достоверная разница в ОВ между группами (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,04–0,81; $p = 0,012$). Пятилетняя ОВ в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 69,6 % (95 % ДИ 38,8–100) против 49,0 % (95 % ДИ 29,4–82,0) в группе, не получавшей PARP-ингибитор. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 20,6 % (рис. 7).

Обсуждение

Полученные нами результаты не противоречат ранее опубликованным данным исследований SOLO-1 и PAOLA-1, где также отмечалась эффективность назначения перорального PARP-ингибитора олапариба у пациенток с первичным *BRCA*-ассоциированным и HRD-подтвержденным РЯ. Так, в исследовании SOLO-1 подчеркивалось, что в течение 41 мес риск прогрессирования заболевания или смерти у пациенток с первичным РЯ и наличием *BRCA1/2*-мутации был на 70 % ниже при приеме PARP-ингибитора,

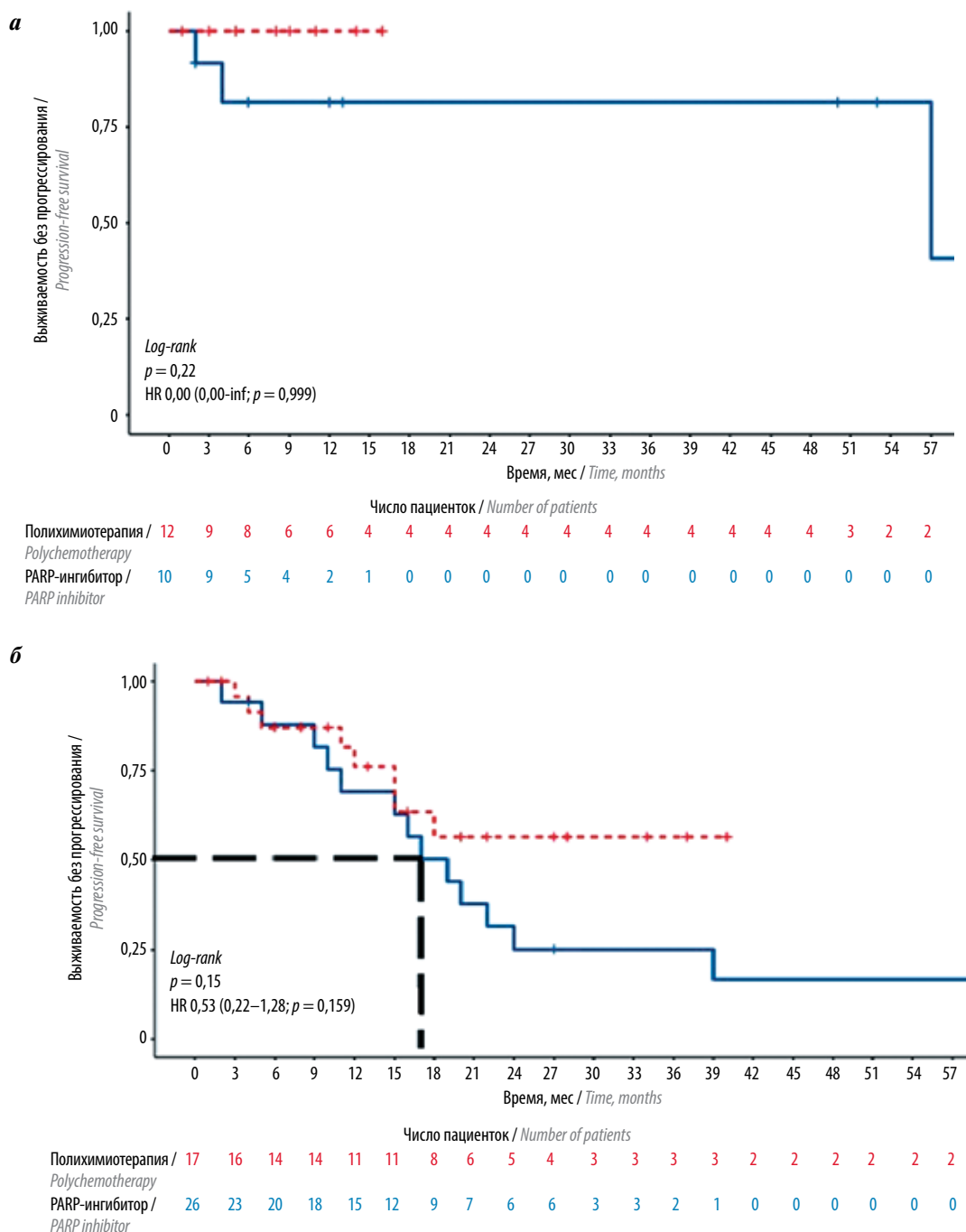


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования среди пациенток с выполненной оптимальной (а) и неоптимальной (б) циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 4. Progression-free survival among patients with optimal (a) and non-optimal (b) cytoreduction, those who received PARP inhibitor support and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

чем при приеме плацебо (оценка Каплана—Мейера относительно степени отсутствия прогрессирования заболевания и смертности через 3 года: 60 % против 27 %; коэффициент риска прогрессирования заболевания или смерти — 0,30; 95 % ДИ 0,23—0,41; $p < 0,001$) [10]. Согласно результатам PAOLA-1, в группе олапариб + бевацизумаб медиана ВБП составляла 22,1 мес,

а среди получавших плацебо в сочетании с бевацизумабом — 16,6 мес, ОР прогрессирования заболевания или смерти равнялось 0,59 (95 % ДИ 0,49—0,72), среди пациенток с HRD-положительными, BRCA-ассоциированными опухолями, получавших PARP-ингибитор, — 0,33 (95 % ДИ 0,25—0,45) и 0,43 (95 % ДИ 0,28—0,66) у пациенток с HRD-положительными опухолями,

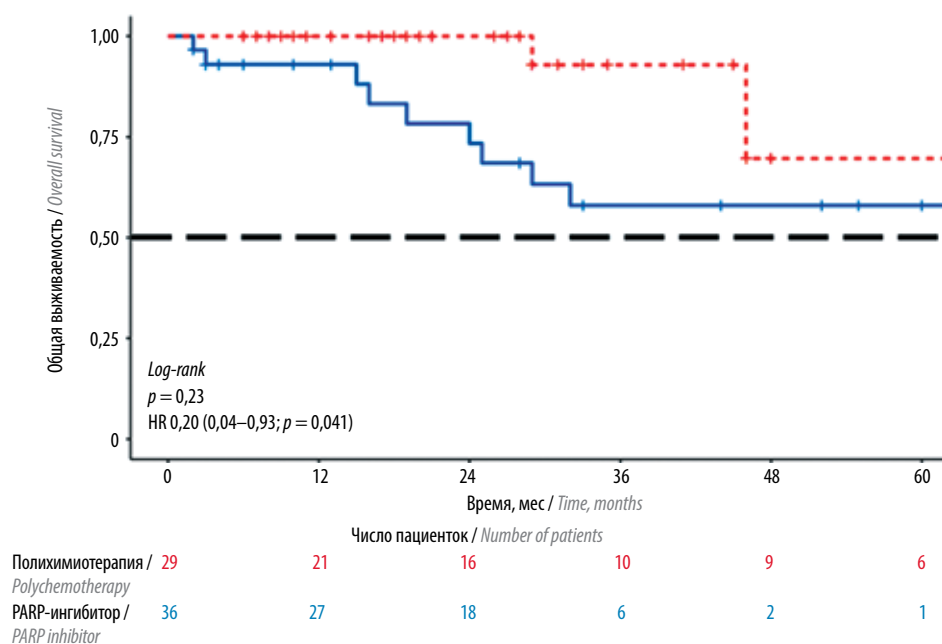


Рис. 6. Общая выживаемость после оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции в обеих исследуемых группах. HR — отношение рисков

Fig. 6. Overall survival after optimal and non-optimal cytoreductive surgery in both study groups. HR — hazard ratio

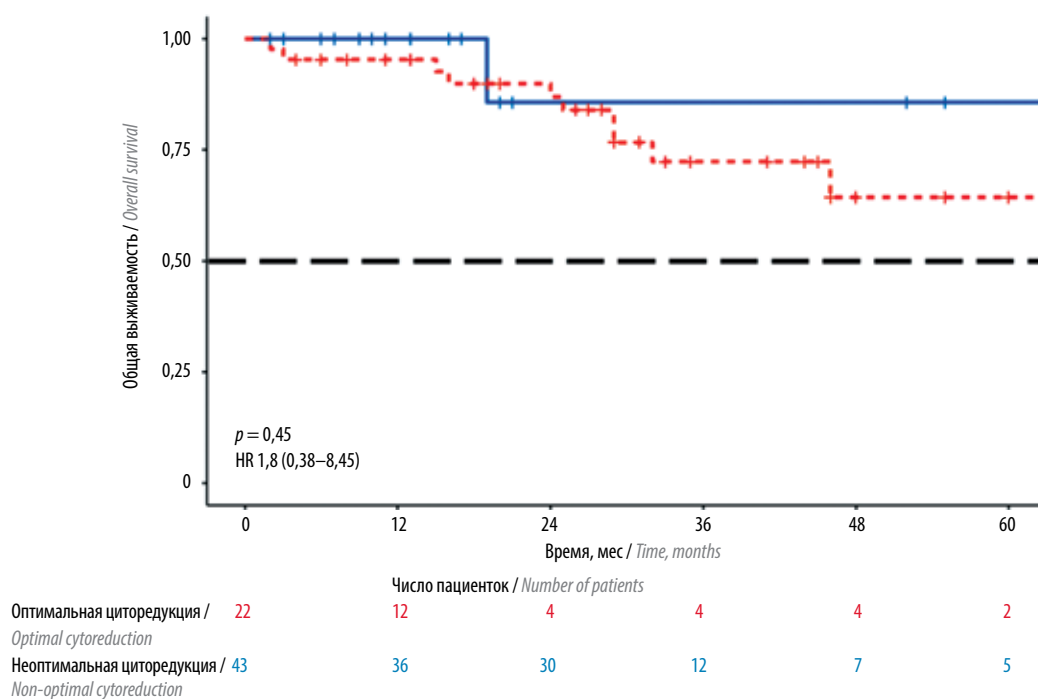


Рис. 5. Общая выживаемость среди пациенток, получавших поддерживающую терапию PARP-ингибитором и не получавших ее (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 5. Overall survival among patients who received maintenance therapy with a PARP inhibitor and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

не имеющими мутаций *BRCA* [11]. Таким образом, 5-летняя ВБП в группе пациенток, получавших PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, была больше по сравнению с пациентками, не получавшими PARP-ин-

гибитор, — 60,5 % (95 % ДИ 41,3–88,6) против 24,9 % (95 % ДИ 10,8–57,3). Абсолютный прирост 5-летней ВБП — 35,6 %. Пятилетняя ОВ в группе пациенток, получавших PARP-ингибитор в поддерживающем

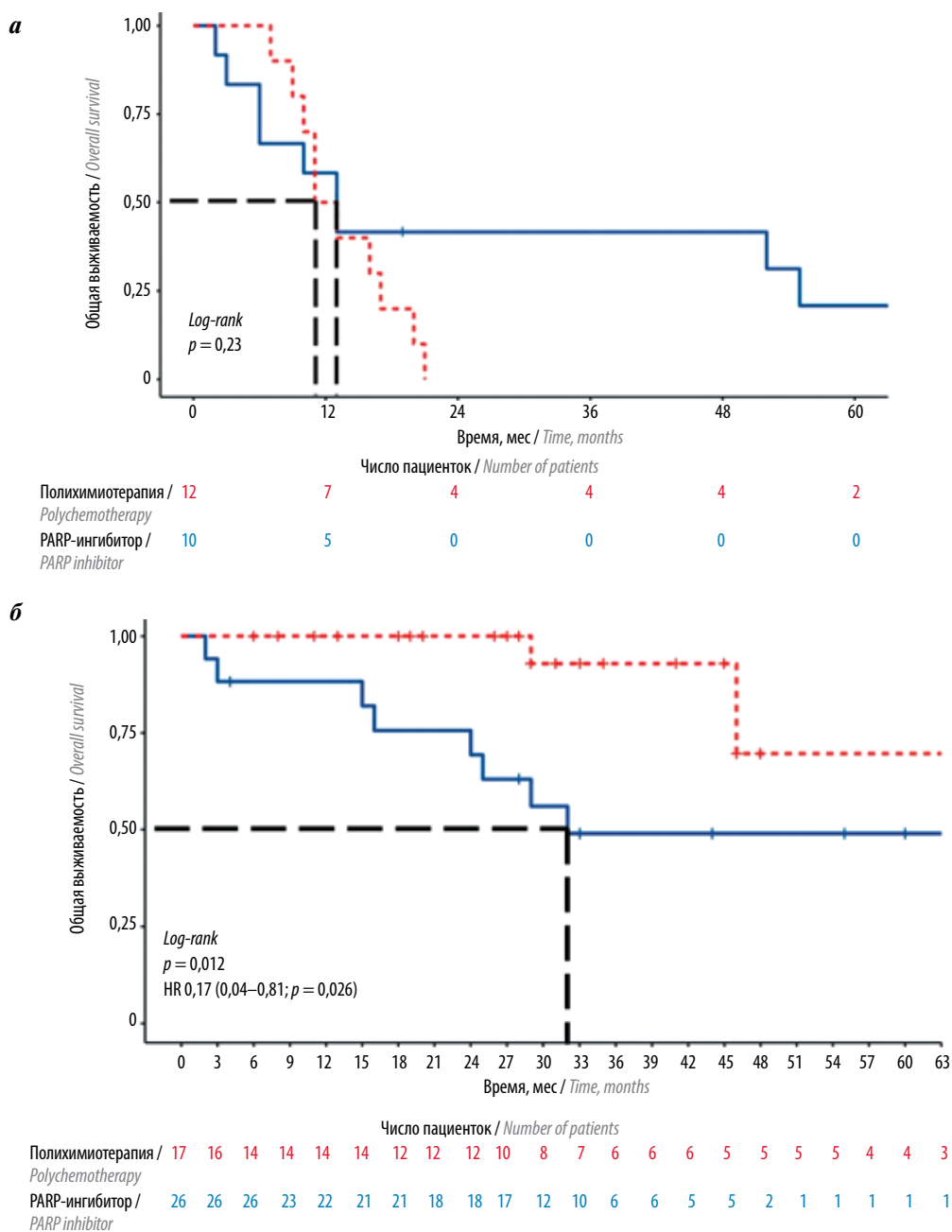


Рис. 7. Общая выживаемость среди пациенток с выполненной оптимальной (а) и неоптимальной (б) циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 7. Overall survival among patients with optimal (a) and non-optimal (b) cytoreduction, those who received PARP inhibitor support and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

режиме, и в группе без назначения PARP-ингибитора — 69,6 % (95 % ДИ 38,8–100) и 58,0 % (95 % ДИ 40,1–83,8) соответственно. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 11,6 %.

Выводы

Наше исследование показало, что вне зависимости от объема циторедукции и предшествующих схем

лечения прогрессирование заболевания на фоне приема PARP-ингибитора наблюдалось значительно реже, чем у пациенток, не получивших таргетную терапию: 33,3 % случаев против 58,6 % случаев. У пациенток, получавших поддерживающую терапию PARP-ингибитором, отмечалось преимущество как в ОВ, так и в ВБП по сравнению с группой пациенток, которым таргетная терапия была не показана.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820
2. Phung M.T., Pearce C.L., Meza R., Jeon J. Trends of ovarian cancer incidence by histotype and race/ethnicity in the United States 1992–2019. *Cancer Res Commun* 2023;3(1):1–8. DOI: 10.1158/2767-9764.crc-22-0410
3. Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:3–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006
4. Cabasag C.J., Fagan P.J., Ferlay J. et al. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer* 2022;151(9):1535–41. DOI: 10.1002/ijc.34002
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin et al. Moscow: MNI OI im. P.A. Hertsenia – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.)
6. Павлова В.И., Бусарова Е.С., Гайсин Т.Р. и др. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2023 г.: информационный бюллетень. Тюмень, 2024. 62 с. Pavlova V.I., Busarova E.S., Gaysin T.R. et al. On the state of cancer care in the Tyumen region for 2023: information bulletin. Tyumen, 2024. 62 p. (In Russ.)
7. Тихомирова Т.Е., Тюляндина А.С., Румянцев А.А. и др. *BRCA*-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3):56–62. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62
8. Tikhomirova T.E., Tyulyandina A.S., Rumyantsev A.A. et al. *BRCA*-associated ovarian cancer: a review of the current literature. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(3):56–62. (In Russ.) DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62
9. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 2021;28(6):1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
10. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Снеговой А.В. и др. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCA*-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток. Современная онкология 2018;20(3):19–25. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
11. Artamonova E.V., Kovalenko E.I., Snegovoy A.V. et al. Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of *BRCA* mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2018;20(3):19–25. (In Russ.) DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
12. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
13. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361

Вклад авторов

М.Я. Кузьменко, В.И. Павлова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи; В.В. Жданова, М.С. Шведский: сбор и анализ данных, написание статьи.

Authors' contributions

M.Ya. Kuzmenko, V.I. Pavlova: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, writing the article; V.V. Zhdanova, M.S. Shvedskiy: data collection and analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Я. Кузьменко / M.Ya. Kuzmenko: <https://orcid.org/0000-0002-7041-5944>

В.В. Жданова / V.V. Zhdanova: <https://orcid.org/0000-0001-7302-7456>

В.И. Павлова / V.I. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>

М.С. Шведский / M.S. Shvedskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 10.10.2024. Принята к публикации: 28.11.2024. Опубликовано онлайн: 25.04.2025.

Article submitted: 10.10.2024. Accepted for publication: 28.11.2024. Published online: 25.04.2025.