

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-020>

Влияние поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения на эффективность последующей терапии рака яичников: анализ методом псевдорандомизации

А. А. Румянцев¹, Т. Е. Тихомирова¹, А. С. Царева¹, С. Л. Гуторов¹, А. Н. Луд¹, А. П. Чернова², С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39

Контакты: Алексей Александрович Румянцев alexeymma@gmail.com

Введение: прогрессирование рака яичников (РЯ) на фоне проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP может ассоциироваться со снижением эффективности последующих линий противоопухолевой терапии, однако влияние прогрессирования РЯ на фоне поддерживающей терапии олапарибом после первоначального лечения заболевания изучено недостаточно.

Материалы и методы: в это ретроспективное исследование включались пациентки с III–IV стадиями BRCA/HRD + РЯ, проходившие первоначальное лечение в 2014–2022 гг., с подтвержденным прогрессированием опухолевого процесса после первичного лечения. Пациенты были разделены на две группы: получавшие поддерживающую терапию олапарибом после 1 линии химиотерапии (группа А — после олапариба) или не получавшие (группа Б — контрольная группа) предшествующую терапию ингибиторами PARP. Для обеспечения сбалансированности групп был использован метод «псевдорандомизации» (cardinality method, пакет MatchIT в пакете программ R) с соотношением пациенток 1:1, группы балансировались в соответствии с наличием резидуальной опухоли после первоначального лечения, длительностью бесплатинового интервала после первой линии терапии, выполнением вторичной циторедукции по поводу рецидива, назначением препаратов платины и бевацизумаба. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты: из исходной популяции пациенток, включенных в исследование ($n = 259$), после проведения процедуры «псевдорандомизации» сформировано две группы больных численностью по 38 человек, суммарный объем выборки исследования составил 76 пациенток. Медиана возраста составила 48 лет в группе А и 50 лет — в группе Б ($p = 0,989$), IV стадия опухолевого процесса была у 12 (32%) пациенток в обеих группах ($p = 1,000$), бесплатиновый интервал длительностью > 12 мес. был у 25 (66%) пациенток в обеих группах. При медиане наблюдения 42,8 мес. (0,6–70,1 мес.) медиана ВБП в группе прогрессирования после олапариба и в контрольной группе составила 6,9 (95% ДИ 6,2–10,6 мес.) и 12,2 (95% ДИ 9,6–21,3 мес.), соответственно (ОР 2,89; 95% ДИ 1,63–5,12; $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости составила 23,2 мес. и 68,2 мес. в контрольной группе (ОР 4,15; 95% ДИ 1,62–10,6).

Заключение: исследование демонстрирует значимое уменьшение последующей ВБП и общей выживаемости пациенток после прогрессирования на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP в первой линии лечения рака яичников и указывает на необходимость разработки отдельных подходов к лечению данной категории больных.

Ключевые слова: олапариб, ингибиторы PARP, резистентность, рак яичников, псевдорандомизация, BRCA.

Для цитирования: Румянцев А. А., Тихомирова Т. Е., Царева А. С. и соавт. Влияние поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения на эффективность последующей терапии рака яичников: анализ методом псевдорандомизации. Злокачественные опухоли 2024;14(4):50–57. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-020>

Impact of PARP inhibitor maintenance therapy after initial treatment on the efficacy of subsequent therapy in ovarian cancer: a propensity score matching analysis

A. A. Rumyantsev¹, T. E. Tihomirova¹, A. S. Tsareva¹, S. L. Gutorov¹, A. N. Lud¹, A. P. Chernova², S. A. Tjulandin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Salekhard District Clinical Hospital; 39, Mira St., Salekhard 629001, Russia

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeymma@gmail.com

Introduction: progression of advanced epithelial ovarian cancer (EOC) on olaparib may diminish the efficacy of subsequent chemotherapy in recurrent disease setting. However, the impact of progression of EOC during maintenance therapy with olaparib after frontline therapy has not been well studied.

Materials and methods: this retrospective study enrolled patients of BRCA/HRD + FIGO stage III–IV EOC with confirmed progressive disease after frontline treatment treated since 2014 until 2022 who either received (arm A) or not (arm B) olaparib as maintenance therapy. To ensure the balance of the compared groups during the study propensity score matching analysis was conducted (cardinality method using MatchIT package in R) with 1:1 ratio of patients in trial arms. The groups were balanced according to the presence of residual tumor after initial treatment, the duration of platinum-free interval after the frontline therapy, secondary local therapy for recurrent disease, treatment with platinum drugs for relapse and subsequent bevacizumab. The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS).

Results: the initial population consisted of 259 patients, after the matching procedure 76 patients were enrolled in the study. The median age of patients was 48 years in the arm A and 50 years in the arm B ($p = 0.989$), 12 (32%) had FIGO stage IV in both arms ($p = 1.000$), 25 (66%) patients in both arms had platinum-free interval ≥ 12 months. With a median follow-up of 42.8 mo. (0.6–70.1 months) median PFS was 6.9 (95% CI 6.2–10.6 months) and 12.2 (95% CI 9.6–21.3 months) in arm A and B, respectively (hazard ratio [HR] 2.89; 95% CI 1.63–5.12; $p < 0.001$). Median overall survival was 23.2 months and 68.2 mo., respectively (HR 4.15; 95% CI 1.62–10.6).

Conclusion: efficacy of subsequent chemotherapy is apparently reduced following progression of BRCA/HRD + EOC on maintenance olaparib therapy in frontline setting. Further trials should assess optimal approaches for these patients.

Keywords: olaparib, PARP inhibitors, chemoresistance, ovarian cancer, propensity-score matching, BRCA

For citation: Rumyantsev A.A., Tihomirova T.E., Tsareva A.S., et al. Impact of PARP inhibitor maintenance therapy after initial treatment on the efficacy of subsequent therapy in ovarian cancer: a propensity score matching analysis. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):50–57 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-020>

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) характеризуется хроническим рецидивирующим течением, при этом по мере естественного течения заболевания происходит постепенное формирование множественной лекарственной устойчивости. Основные достижения в лечении РЯ связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику ингибиторов поли (АДФ-рибоза) — полимеразы (PARP). Этот класс лекарственных препаратов позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения при распространенном РЯ, в первую очередь — при BRCA-ассоциированном и/или HRD-позитивном опухолевом процессе. Так, результаты исследования SOLO1 продемонстрировали выраженное снижение риска прогрессирования пациенток с патогенными мутациями в генах *BRCA1/2* при проведении поддерживающей терапии олапарибом — применение препарата позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) при III–IV стадиях РЯ с 13,8 до 56,0 мес. [1]. Увеличение ВБП, в свою очередь, транслировалось в клинически значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) пациенток, показатель 7-летней ОВ составил 67,0% в группе олапариба по сравнению с 46,5% в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,55; $p = 0,0004$) [2]. Ряд других исследований также продемонстрировал высокую эффективность ингибиторов PARP в лечении рака яичников [3–5].

Описаны перекрестные механизмы резистентности к терапии ингибиторами PARP и многими химиотерапев-

тическими агентами, используемыми для лечения рака яичников [6]. Прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP может ассоциироваться со снижением эффективности последующих линий противоопухолевой терапии. Например, это было продемонстрировано в подгрупповом анализе исследования III фазы SOLO2. Из общей популяции исследования ($n = 295$) были отобраны пациентки с прогрессированием опухолевого процесса после поддерживающей терапии олапарибом ($n = 106$) или плацебо ($n = 80$), после была проанализирована эффективность последующей противоопухолевой терапии. По результатам исследования выявлено повышение риска последующего прогрессирования заболевания у пациенток, ранее получавших олапариб, по сравнению с группой плацебо (ОР 2,17; 95% ДИ 1,47–3,19), различия были достоверными в многофакторном анализе (ОР 2,13; 95% ДИ 1,41–3,22; $p < 0,001$) [7].

В то же время результаты представленного анализа были получены в контексте терапии платиночувствительных рецидивов РЯ. Отсутствуют аналогичные исследования по проблеме резистентности к ингибиторам PARP после первой линии терапии в контексте самостоятельного назначения препаратов данного класса. Мы провели ретроспективное исследование влияния поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения BRCA/HRD + РЯ на эффективность последующей линии противоопухолевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В это ретроспективное исследование включались пациентки с III–IV стадиями РЯ с рецидивами заболевания после первоначального лечения с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA* и/или наличием дефицита гомологичной рекомбинации (homologous repair deficiency, HRD), проходившие лечение в период с 2014 по 2022 гг. Определение мутационного статуса проводилось до начала этапа поддерживающей терапии ингибиторами PARP. Исследуемая группа формировалась из числа пациенток с прогрессирующим опухолевым процессом после проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP, контрольная группа — из числа пациенток с прогрессирующим РЯ после первоначального лечения без поддерживающей терапии препаратами данного класса.

Пациентки с прогрессирующим заболеванием после завершения этапа поддерживающей терапии или отмены терапии по любой другой причине (непереносимая токсичность, проблемы с доступом к препарату и другие) исключались из исследования. Контрольная группа исследования формировалась из числа пациенток, не получавших поддерживающей терапии соответствующими препаратами после первой линии химиотерапии. Дизайн исследования не предусматривал ограничений в отношении использования данной терапевтической опции в составе последующих линий лекарственной терапии.

Терапия ингибиторами PARP производилась в соответствии с одобренными стандартными режимами дозирования — олапариб назначался в дозе 300 мг 2 раза в сутки (суммарная суточная доза — 600 мг/сутки), нирапариб — в дозе 300 мг 1 раз в сутки, редукция доз препаратов осуществлялась по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по применению.

В данный анализ включались только те пациентки, у которых после первоначального лечения рецидива РЯ было отмечено прогрессирующее опухолевое заболевание в соответствии с критериями RECIST1.1 или критериями GCIg. Пациентки без прогрессирующего заболевания или подтвержденной прогрессии опухолевого процесса исключались из анализа. Выбор последующей терапии, которая могла включать проведение платиносодержащей или неплатиновой химиотерапии +/- бевацизумаб, осуществлялся на усмотрение лечащего врача. Оценка эффективности производилась в соответствии с локальной практикой, целевым временем оценки было выполнение контрольного обследования, включавшего компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию и определение концентрации СА-125 в плазме крови каждые 9–12 недель лечения.

Основным оцениваемым показателем (первичной конечной точкой) исследования была выживаемость без прогрессирующего, рассчитываемая от даты начала терапии по поводу первого прогрессирующего опухолевого процесса (после поддерживающей терапии ингибиторами PARP в экспериментальной группе или без нее — в контрольной группе) до последующего прогрессирующего или смерти пациентки по любой причине.

Для обеспечения сбалансированности сравниваемых групп при проведении исследования было запланировано использование метода «псевдорандомизации» (propensity score matching (PSM) анализ) с соотношением пациенток в экспериментальной и контрольной группе 1:1. В качестве отправной точки для расчета необходимого размера выборки были приняты результаты вышеупомянутого подгруппового анализа исследования SOLO2, продемонстрировавшие двукратное (2,17; 95% ДИ 1,47–3,19) повышение риска прогрессирования РЯ после терапии олапарибом по сравнению с группой контроля. Предполагаемая медиана ВБП после прогрессирующего на ингибиторах PARP составляла около 6 мес. В соответствии с указанными расчетными данными, для выявления статистически достоверных различий в результатах лечения между группами при ожидаемом увеличении риска прогрессирования в экспериментальной группе (ОР 2), ожидаемой медиане ВБП в группе олапариба, соответствующей 6 мес. и 12 мес. в контрольной группе, при одностороннем уровне ошибки первого рода (α) 0,05 и уровне ошибки второго рода (β) 0,2 в исследование необходимо включить ≥ 70 пациенток (≥ 35 в каждую из групп исследования), что, с учетом вероятной потери данных по 5% пациенток при ожидаемом минимальном периоде наблюдения ≥ 12 мес., обеспечит ≥ 66 событий, достаточных для обеспечения вышеуказанных параметров проведения данного исследования.

С учетом изначально предполагаемого количественного дисбаланса в количестве наблюдений между экспериментальной и контрольной группами было запланировано включить в исследование пациенток, исходя из соотношения 1:5 между группой прогрессирующего после ингибиторов PARP и группы без проведения поддерживающей терапии, соответственно. Для проведения анализа методом «псевдорандомизации» проводилась балансировка групп пациенток в соответствии со следующими факторами: наличие или отсутствие резидуальной опухоли после первоначального лечения (наличие или отсутствие), длительность бесплатинового интервала после первой линии терапии (> 12 мес. или ≤ 12 мес.), выполнение вторичной циторедукции по поводу рецидива (да или нет), назначение препаратов платины по поводу рецидива (да или нет), последующее назначение бевацизумаба (да или нет).

Статистический анализ проводился при помощи набора программ R и RStudio. «Псевдорандомизация» пациенток проводилась при помощи пакета MatchIt [8], был использован метод "cardinality matching", позволяющий обеспечить наиболее точное сопоставление на уровне анализируемых групп, а не отдельных субъектов, в отличие от классических вариантов PSM [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 259 пациенток, составивших первоначальную популяцию исследования, из них 39 пациенток вошло в группу прогрессирующего

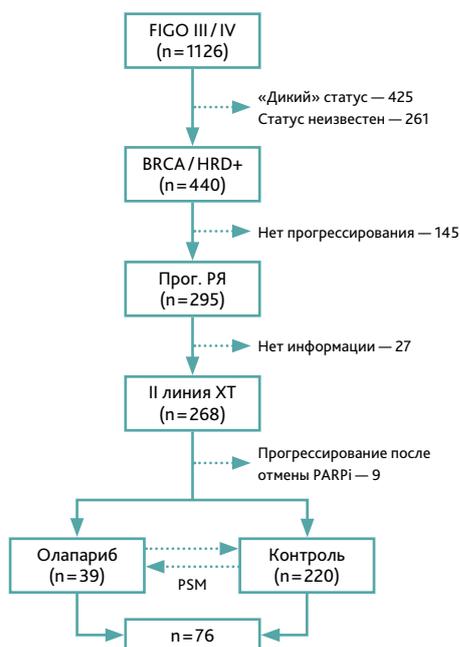


Рисунок 1. Отбор пациенток для проведения исследования

Figure 1. Selection of patients for the study

после олапариба, 220 — в контрольную группу исследования. После проведения процедуры псевдорандомизации численность каждой из групп исследования была 38 пациенток, таким образом, суммарный объем выборки исследования составил 76 пациенток. На рисунке 1 представлено графическое отображение данных по отбору пациенток для проведения исследования.

В таблице 1 суммированы данные по характеристикам пациенток в сравниваемых группах. В исходной популя-

ции исследования ($n = 259$) обращает на себя внимание выраженный дисбаланс с точки зрения количества пациенток с IV стадией опухолевого процесса (33% в группе олапариба по сравнению с 15% в контрольной группе; $p = 0,005$), частоты назначения антиангиогенной терапии бевацизумабом (72% против 18%; $p < 0,001$), помимо этого отмечена тенденция к увеличению количества пациенток с длительностью бесплатинового интервала > 12 мес. (67% против 50%) с пограничной статистической значимостью различий ($p = 0,051$). Кроме того, в группе олапариба было численно больше пациенток после первичной циторедукции (67% против 60%), а также пациенток, которым по поводу рецидива опухолевого процесса было проведено локальное лечение (21% против 16%).

После проведения процедуры «псевдорандомизации» общий размер выборки исследования составил 76 пациенток, что соответствует первоначально сформулированной статистической гипотезе исследования, а количество наблюдений представляется адекватным для проведения анализа. В популяции групп, сформированных методом PSM-анализа, медиана возраста пациенток составила 48 лет в группе прогрессирования РЯ после терапии олапарибом и 50 лет в контрольной группе ($p = 0,989$), IV стадия опухолевого процесса была у 12 (32%) пациенток в обеих группах ($p = 1,000$). Первичная циторедукция была выполнена у 25 (66%) пациенток в обеих группах, а резидуальная опухоль по итогам выполнения хирургического лечения отсутствовала у 9 (24%) пациенток в обеих группах исследования ($p = 1,000$). Медиана длительности бесплатинового интервала составила 18,2 мес. в группе олапариба по сравнению с 17,7 мес. ($p = 0,617$) в контрольной группе, бесплатиновый интервал длительностью > 12 мес. был у 25 (66%) пациенток в обеих группах. Равному количеству пациенток по поводу про-

Таблица 1. Характеристика пациенток

Table 1. Characteristics of patients

	Исходная группа			PSM анализ		
	Олапариб	Контроль	P	Олапариб	Контроль	p
N	39 (100%)	220 (100%)	P	38 (100%)	38 (100%)	p
Возраст, медиана	47 лет (37–75)	49,5 лет (22–73)	0,921	48 лет (37–75)	50 лет (37–67)	0,989
Стадия IV	13 (33%)	33 (15%)	0,005	12 (32%)	12 (32%)	1,000
BRCA1mut	36 (92%)	190 (86%)	0,248	35 (92%)	34 (89%)	0,696
Циторедукция — первичная	26 (67%)	133 (60%)	0,464	25 (66%)	25 (66%)	1,000
Резидуальная опухоль — нет	9 (24%)	40 (22%)	0,474	9 (24%)	9 (24%)	1,000
БПИ, медиана	18,1 мес.	11,9 мес.	0,505	18,2 мес.	17,7 мес.	0,617
< 12 мес.	13 (33%)	110 (50%)	0,051	13 (34%)	13 (34%)	1,000
> 12 мес.	26 (67%)	110 (50%)		25 (66%)	25 (66%)	
Локальное лечение — да	8 (21%)	35 (16%)	0,478	8 (21%)	8 (21%)	1,000
Pt-терапия	34 (87,2%)	200 (91%)	0,469	33 (87%)	33 (87%)	1,000
Бевацизумаб	28 (72%)	40 (18%)	< 0,001	27 (71%)	27 (71%)	1,000

БПИ — бесплатиновый интервал, PSM — propensity score matching, Pt — препараты платины

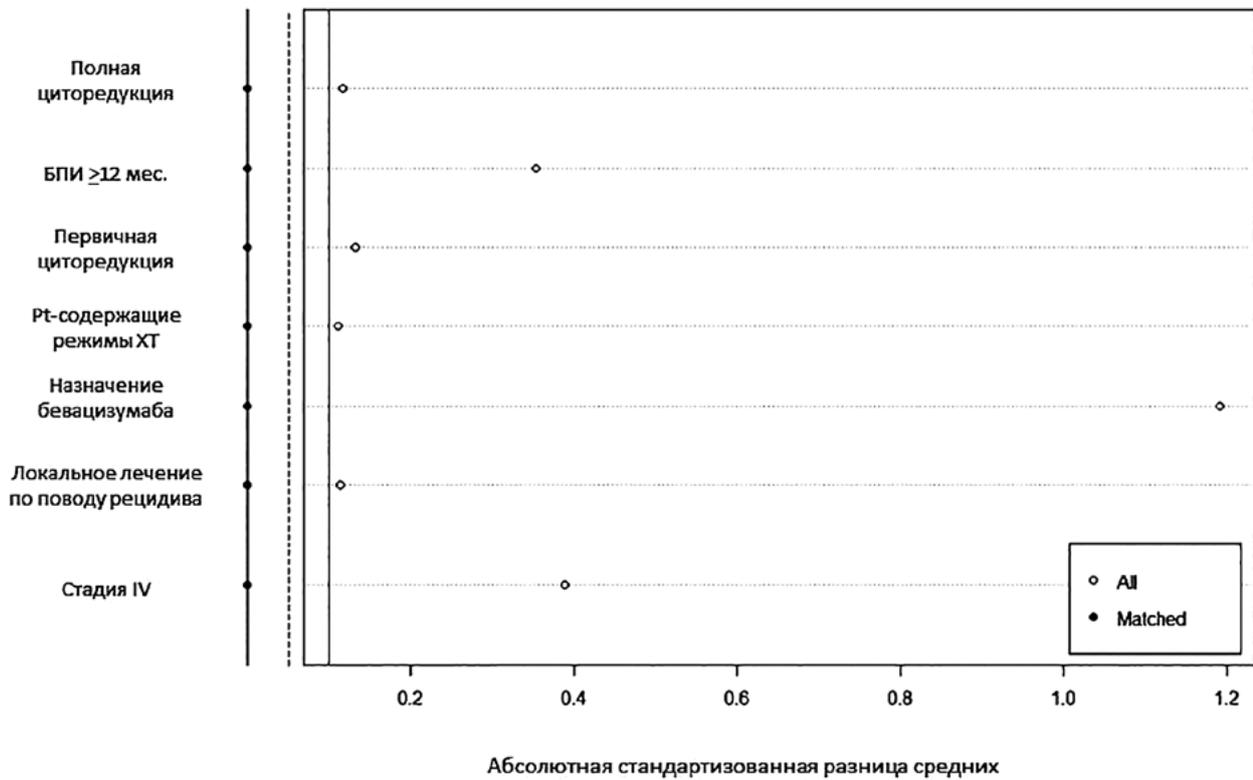


Рисунок 2. Стандартизованная разница между средними значениями балансируемых ковариат

Figure 2. Standardized difference between means of balanced covariates

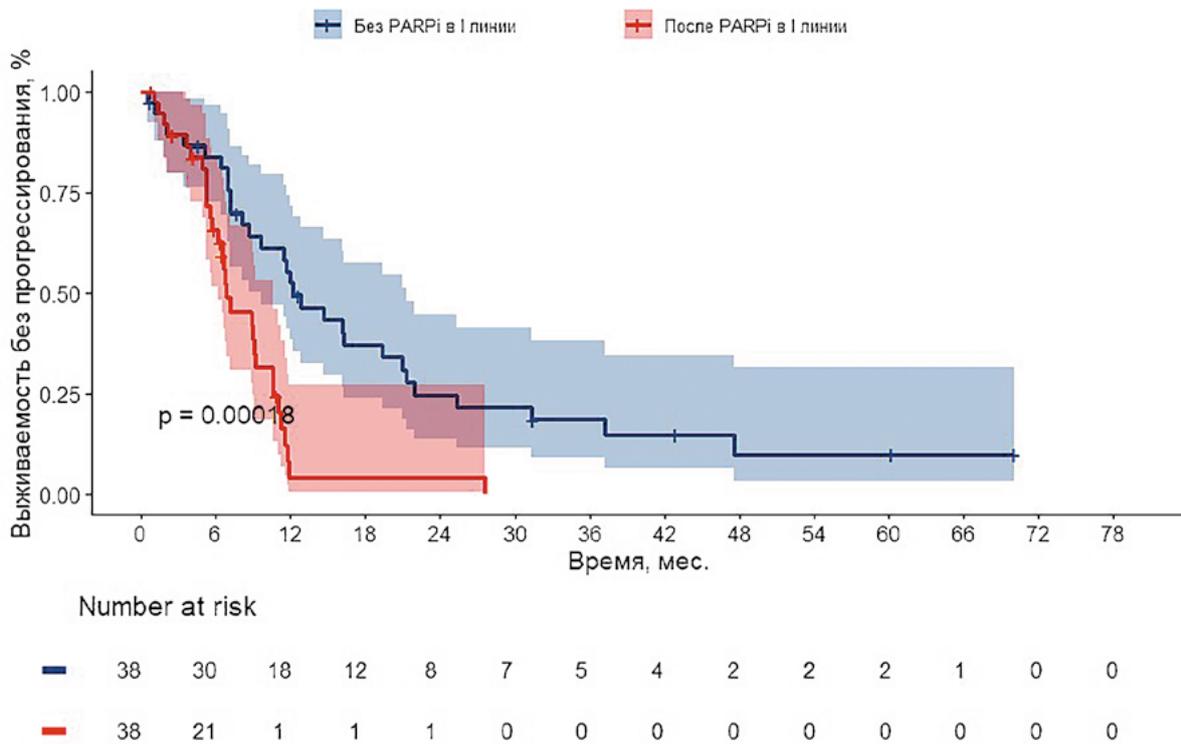


Рисунок 3. Кривые Каплана–Майера по выживаемости без прогрессирования

Figure 3. Kaplan – Meier curves for progression-free survival

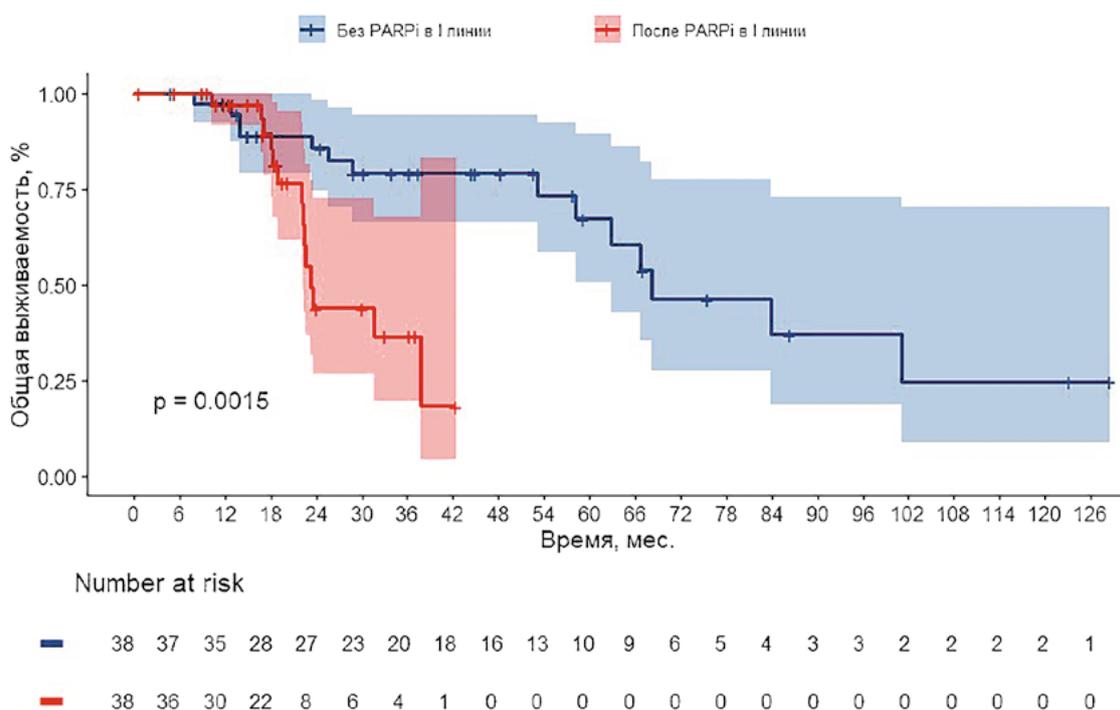


Рисунок 4. Кривые Каплана–Майера по общей выживаемости пациенток

Figure 4. Kaplan–Meier curves for overall survival of patients

грессирования рака яичников было проведено локальное лечение (21%, $p = 1,000$), назначена платиносодержащая химиотерапия (87%, $p = 1,000$), а также проведена терапия с включением бевацизумаба (71%, $p = 1,000$). Сформированные группы были сбалансированы по всем ключевым характеристикам. На рисунке 2 представлены данные по стандартизированным разностям средних величин для ковариат, которые балансировались в ходе проведения «псевдорандомизации».

Медиана наблюдения составила 42,8 мес. (0,6–70,1 мес.), за указанный период наблюдения прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 60 пациенток, включенных в исследование. По результатам анализа медиана ВБП в группе прогрессирования после олапариба и в контрольной группе составила 6,9 (95% ДИ 6,2–10,6 мес.) и 12,2 (95% ДИ 9,6–21,3 мес.), соответственно (ОР 2,89; 95% ДИ 1,63–5,12; $p < 0,001$), что соответствует достоверному повышению риска прогрессирования после экспозиции к ингибиторам PARP. Различия были статистически и клинически значимыми. Кривые Каплана–Майера по ВБП пациенток представлены на рисунке 3.

Медиана общей выживаемости составила 23,2 мес. в группе прогрессирования после олапариба и 68,2 мес. в контрольной группе (ОР 4,15; 95% ДИ 1,62–10,6), что свидетельствует о достоверном повышении риска смерти у пациенток с прогрессированием после терапии ингибиторами PARP. Кривые Каплана–Майера представлены на рисунке 4.

Таким образом, по результатам исследования нами было отмечено, что предшествующая терапия олапарибом

является значимым негативным прогностическим фактором в случае развития прогрессирования заболевания на фоне терапии данным препаратом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого исследования продемонстрировали достоверное повышение риска прогрессирования опухолевого процесса при рецидивах рака яичников у пациенток с развившейся резистентностью к терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения. Это соответствует ранее полученным результатам подгруппового анализа исследования SOLO2, в котором аналогичные данные были продемонстрированы при рецидивах рака яичников.

Отметим, что в подгрупповом анализе результатов исследования PAOLA-1 при прогрессировании на фоне поддерживающей терапии комбинацией олапариба и бевацизумаба было выявлено схожее негативное влияние на отдаленные результаты лечения — медиана ВБП составила 6,1 мес. в группе пациенток с прогрессированием во время терапии олапарибом/бевацизумабом по сравнению с 11,9 мес. в группе плацебо/бевацизумаба [10].

Анализ данных в этом исследовании был проведен при помощи метода «псевдорандомизации», что позволило обеспечить сбалансированность сравниваемых групп по ключевым прогностическим факторам, что позволяет повысить достоверность сделанных выводов. Можно отдельно отметить крайне высокую сбалансированность характеристик пациенток в сравниваемых

группах — для подавляющего большинства сравнений не было отмечено ни нумерических, ни статистических различий ($p \approx 1,000$ для всех сравнений), использование метода «псевдорандомизации» позволило сформировать две хорошо сбалансированные по ключевым прогностическим факторам группы пациенток.

Включение бесплатинового интервала как балансирующей ковариаты при проведении процедуры «псевдорандомизации» могло существенно повлиять на результаты, так как длительность бесплатинового интервала значительно увеличивается непосредственно за счет терапии олапарибом. Чтобы оценить влияние данного фактора был проведен ряд анализов чувствительности с включением различных пороговых значений бесплатинового интервала, в том числе 6 мес. (HR 3,08; 95% ДИ 1,74–5,47; $p < 0,001$), а также без включения данной ковариаты (HR 2,71; 95% ДИ 1,562–4,721; $p < 0,001$). Ни один из проведенных анализов не выявил существенных различий в результатах исследований в зависимости от включения или исключения бесплатинового интервала в модель PSM анализа.

Количество событий, отмеченных за период проведения исследования, составило 60, что меньше заложенного в статистическую гипотезу (≥ 66). Тем не менее, указанного количества событий хватило для выявления статистически значимых различий между группами, так как выраженность различий в ВБП между группами оказалась выше заложенной в гипотезу (OR 2,89 против 2,00). Маловероятно, что данный фактор мог оказать существенное влияние на результаты анализа данных.

Мы исключали из анализа пациенток с прогрессированием процесса после завершения терапии ингибиторами PARP. Такое решение было принято для обеспечения большей валидности данных, а также с учетом результатов упомянутого выше подгруппового анализа исследования PAOLA-1, где было продемонстрировано исчезновение негативного влияния терапии ингибиторами PARP на эффективность последующей линии терапии, если прогрессия произошла после завершения либо отмены поддерживающей терапии [10]. Данный фактор также имеет

биологическое обоснование: развитие прогрессирования процесса после прекращения экспозиции к ДНК-повреждающим агентам свидетельствует о более высокой потенциальной чувствительности опухолевых клеток к терапии, репопуляции чувствительных к ингибиторам PARP и платиновым агентам клонов. Пациентки с прогрессированием РЯ после завершения терапии олапарибом исключались из исследования, соответственно, полученные данные не применимы в отношении данной категории больных. В то же время, включение данных пациенток в анализ могло продемонстрировать менее выраженное негативное влияние ингибиторов PARP на результаты лечения больных.

Исследование имеет ряд ограничений, характерных для ретроспективных работ. В частности, нельзя исключить и потенциальное влияние ряда неидентифицированных факторов, которые могли оказать влияние на результаты исследования. Включенные в исследование пациентки получали различные режимы платиносодержащей и неплатиновой химиотерапии.

Результаты исследования не ставят вопрос о потенциальном ограничении терапевтической роли ингибиторов PARP: так, в исследование включались только те пациентки, у которых было отмечено прогрессирование опухолевого процесса после терапии, а больные без признаков прогрессии исключались из исследования. Тем не менее, полученные результаты указывают на снижение эффективности химиотерапии у пациенток с прогрессированием РЯ на фоне терапии ингибиторами PARP и на необходимость разработки отдельных подходов к лечению данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует значимое сокращение последующей ВБП и общей выживаемости пациенток после прогрессирования на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP в первой линии лечения рака яичников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3)
2. DiSilvestro P., Banerjee S., Colombo N., 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41(3):609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>
3. Wu X., Liu J., Wang J., et al. Senaparib as first-line maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2024;30(6):1612–1621. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03003-9>
4. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023;189:112908. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.024>
5. Monk B.J., Parkinson C., Lim M.C., 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.22.01003>

- Dias M.P., Moser S.C., Ganesan S., Jonkers J. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(12):773–791. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00532-x>
- Frenel J.S., Kim J.W., Aryal N., 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 Oв-21 trial. *Ann Oncol* 2022;33(10):1021–1028. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.011>
- Ho D.E., Imai K., King G., Stuart E.A. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw* 2011;42(8). <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i08>
- Fortin S.P., Johnston S.S., Schuemie M.J. Applied comparison of large-scale propensity score matching and cardinality matching for causal inference in observational research. *BMC Med Res Methodol* 2021;21(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01282-1>
- Harter P., Mouret-Reynier M.A., Lorusso D., et al. Efficacy of subsequent therapies in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial according to whether disease progression occurred during or after the end of olaparib (ola) maintenance. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):5550–5550. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5550

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации

ORCID АВТОРОВ

Румянцев Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
Тихомирова Татьяна Евгеньевна
<https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>
Царева Анастасия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
Гуторов Сергей Львович
<https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>
Луд Анна Николаевна
<https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>
Тюляндин Сергей Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 16.07.2024,
прошла рецензирование 28.07.2024,
принята в печать 28.08.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication

ORCID OF AUTHORS

Rumyantsev Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
Tikhomirova Tatyana Evgenevna
<https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>
Tsareva Anastasiya Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
Gutorov Sergei Lvovich
<https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>
Lud Anna Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>
Tjulandin Sergey Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.