

ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ: НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ OVATAR

**Т. Е. Тихомирова, С. Л. Гуторов, А. А. Румянцев, А. Н. Луд,
А. Ю. Анохин, А. С. Тюляндина, С. А. Тюляндин**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Оценить реальную клиническую практику лечения BRCA-ассоциированного рака яичников (РЯ) в России.

Материалы и методы. Исследование OVATAR проводилось в период с 2014 по 2018 г. в 29 лечебных центрах России и направлено на оценку подходов к лечению РЯ. В исследование включались пациентки с впервые выявленным серозным и эндометриоидным раком яичников, брюшины и фаллопиевых труб в возрасте от 18 лет. Были оценены режимы лекарственного лечения, эффект проводимой терапии, объемы и сроки хирургического лечения.

Результаты. В исследование включены 500 пациенток, определение мутаций в генах BRCA1/2 проведено 496 пациенткам (99,2 %). Частота мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток составила 28,4 % ($n = 141/496$). При BRCA-ассоциированном РЯ операция выполнена у 77,3 % ($n = 109/141$), первичная циторедукция выполнена у 94,5 % ($n = 103/109$): полная у 48,6 % ($n = 53/109$), оптимальная у 11 % ($n = 12/109$), неоптимальная у 40,4 % ($n = 44/109$). Предоперационная химиотерапия проведена в 23,4 % ($n = 33/141$), из которых полный ответ был у 9 % ($n = 3/33$), частичный у 72,7 % ($n = 24/33$), стабилизация у 18,3 % ($n = 6/33$). Интервальная циторедукция проведена в 18,2 % ($n = 6/33$), в 81,8 % ($n = 27/33$) оперативного лечения не было. Полная интервальная циторедуктивная операция выполнена в 50 % ($n = 3/6$), оптимальная в 33,3 % ($n = 2/6$) и неоптимальная в 16,7 % случаев ($n = 1/6$). Химиотерапию получили 98,6 % пациенток ($n = 139/141$), многокомпонентную химиотерапию — 96,4 % ($n = 134/139$). Режимы с включением платиносодержащих агентов проведены в 99,3 % случаев ($n = 138/139$), бесплатиновая химиотерапия — в 0,7 % ($n = 1/139$). Поддерживающая терапия олапарибом была проведена в 12,8 % ($n = 18/141$).

Заключение. Полученные данные позволили оценить лечение РЯ на реальной клинической практике в России, а также выявить недостатки в терапевтических подходах.

Ключевые слова: рак яичников, мутации в генах BRCA1/2, циторедуктивные операции, химиотерапия, поддерживающая терапия

TREATMENT OF BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER: A NON-INTERVENTIONAL OVATAR STUDY

**T. E. Tikhomirova, S. L. Gutorov, A. A. Rumyantsev, A. N. Lud,
A. Yu. Anokhin, A. S. Tyulyandina, S. A. Tjulandin**

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study. To evaluate the actual clinical practice of BRCA-associated ovarian cancer treatment in Russia.

Materials and Methods. The OVATAR study was conducted from 2014 to 2018 in 29 hospitals in Russia. The aim of the study was to evaluate treatment approaches of ovarian cancer (OC). The study included patients of 18 years and older with newly diagnosed serous and endometrioid cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. The drug treatment regimens, the chemotherapy effect, the volume and timing of surgical treatment were evaluated.

Results. The study included 500 patients, and 496 (99.2%) patients underwent BRCA1/2 gene mutation detection. The frequency of mutations in the BRCA1/2 genes in the Russian patient population was 28.4% ($n = 141/496$). In BRCA-associated OC, surgery was performed in 77.3% ($n = 109/141$), primary cytoreductive surgery was performed in 94.5% ($n = 103/109$): complete in 48.6% ($n = 53/109$), optimal in 11% ($n = 12/109$), suboptimal in 40.4% ($n = 44/109$). Preoperative neoadjuvant chemotherapy was performed in 23.4% ($n = 33/141$), of which 9% ($n = 3/33$) had a complete response, 72.7% ($n = 24/33$) had a partial response, and 18.3% ($n = 6/33$) had stabilization. Interval cytoreduction was performed

in 18.2% ($n = 6/33$), and no surgical treatment was performed in 81.8% ($n = 27/33$). Complete interval cytoreductive surgery was performed in 50% ($n = 3/6$), optimal in 33.3% ($n = 2/6$) and suboptimal in 16.7% of cases ($n = 1/6$). 98.6% of patients ($n = 139/141$) received chemotherapy, 96.4% ($n = 134/139$) received multicomponent chemotherapy. Platinum-based chemotherapy was performed in 99.3% ($n = 138/139$), non-platinum chemotherapy in 0.7% ($n = 1/139$). Olaparib maintenance therapy was performed in 12.8% ($n = 18/141$).

Conclusion. The results of the study made it possible to evaluate the treatment of ovarian cancer in real clinical practice in Russia. It has also identified the disadvantages in therapeutic approaches.

Keywords: ovarian cancer, mutations in *BRCA1/2* genes, cytoreductive surgery, chemotherapy, maintenance therapy

Введение

Рак яичников (РЯ) характеризуется высокой частотой наличия герминальных и соматических мутаций в генах-супрессорах *BRCA1/2* (Breast Cancer gene 1/2), которые, по разным источникам, встречаются в 10–27 % случаев [1]. По результатам наблюдательного исследования OVATAR, поданализ которого был опубликован в 2023 г., частота встречаемости мутаций в генах *BRCA1/2* при РЯ в российской популяции пациенток составила 28,4 %, из которых 4,8 % мутаций были соматическими [2].

Стандартным режимом лекарственного лечения РЯ является комбинация паклитаксела и карбоплатина, которая применяется как в неоадъювантной химиотерапии, так и в терапии 1-й линии. Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов PARP (поли (АДФ-рибоза) полимеразы) при BRCA-ассоциированном РЯ в 2014 г. значительно улучшило прогноз заболевания [3].

В отечественной литературе мало данных о лечении РЯ в реальной клинической практике. Исследование OVATAR позволило на большой выборке пациентов изучить результаты бытующих подходов к лечению РЯ в различных регионах России.

Целью нашего исследования является описание практики лечения распространенного BRCA-мутированного рака яичников в России.

Материалы и методы

Наблюдательное неинтервенционное исследование OVATAR проведено в период с 2014 по 2018 г. и было направлено на оценку диагностических и лечебных подходов при РЯ в рутинной клинической практике. Исследование проводилось в 29 лечебных центрах России. К критериям включения относились пациентки с впервые выявленным серозным и эндометриоидным ра-

ком яичников, брюшины и фаллопиевых труб любой стадии в возрасте от 18 лет. В исследование включались пациентки не позднее чем через три месяца от момента постановки диагноза. К критериям не включения относились отличный от серозного или эндометриоидного подтип злокачественного новообразования яичников, участие в других клинических исследованиях, а также любое медицинское состояние, по мнению исследователя, препятствующее участию в исследовании. У каждой пациентки были оценены режимы лекарственного лечения, эффект проводимой терапии, объем и сроки хирургического лечения. Определение мутаций в генах *BRCA1/2* планировалось выполнить всем пациенткам, для анализа использовались образцы крови и/или опухолевой ткани.

Результаты

В исследование OVATAR были включены 500 пациенток. Определение мутаций в генах *BRCA1/2* было проведено 496 пациенткам (99,2 %). По результатам исследования частота мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациенток составила 28,4 % ($n = 141/496$). При этом частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,5 % ($n = 117/141$), а соматических 4,8 % ($n = 24/141$). Мутации в гене *BRCA1* выявлены в 78,0 % ($n = 110/141$) случаев, в гене *BRCA2* — в 22,0 % ($n = 31/141$) случаев. Наиболее частыми мутациями в гене *BRCA1* являлись с.5266dup ($n = 40/110$), с.4035del ($n = 7/110$), с.1961del ($n = 6/110$), с.181T>G ($n = 6/110$), с.68_69del ($n = 4/110$), с.3756_3760del ($n = 3/110$). В гене *BRCA2* самой частой мутацией оказалась с.5286T>G ($n = 4/31$). Исходя из полученных данных, частые мутации в исследуемой популяции определились в 50 %. Подробные результаты первой части исследования по оценке распространения мутаций

Таблица 1

Сравнительная оценка варианта хирургического лечения в зависимости от мутационного статуса

Показатель	Все пациентки, <i>n</i> (%)	<i>wtBRCA1/2</i> * <i>n</i> (%)	<i>mBRCA1/2</i> ** <i>n</i> (%)	<i>P</i>
	<i>n</i> = 496	<i>n</i> = 355	<i>n</i> = 141	
Хирургическое лечение				
• да	388 (78,2)	279 (78,6)	109 (77,3)	0,8095
• нет	108 (21,8)	76 (21,4)	32 (22,7)	
	<i>n</i> = 388	<i>n</i> = 279	<i>n</i> = 109	
Циторедукция				
• первичная	361 (93)	258 (92,5)	103 (94,5)	0,6574
• интервальная	27 (7)	21 (7,5)	6 (5,5)	
Циторедукция				
• полная	214 (55,2)	161 (57,7)	53 (48,6)	0,1130
• оптимальная	47 (12,1)	35 (12,5)	12 (11)	0,7325
• неоптимальная	126 (32,5)	82 (29,4)	44 (40,4)	0,0410
• неизвестно	1 (0,2)	1 (0,4)	0	1,0000

* *wtBRCA1/2* — «дикий» тип генов ** *mBRCA1/2* — наличие мутации

в генах *BRCA1/2*, а также клинко-морфологических особенностей BRCA-ассоциированного РЯ опубликованы в 2023 г. [2].

Оценка частоты и вариантов хирургического лечения

По результатам нашего исследования хирургическое лечение было выполнено в 78,2 % (*n* = 388/496) в общей популяции (таблица 1). Первичная циторедукция проведена в 90,5 % (*n* = 351/388). Из них: полная в 56,7 % (*n* = 199/351), оптимальная в 11,7 % (*n* = 41/351), неоптимальная в 31,4 % (*n* = 110/351), у одной пациентки не был оценен объем хирургического лечения.

В свою очередь, в большинстве случаев BRCA-ассоциированного рака операция выполнялась на первом этапе лечения — у 94,5 % была первичная циторедукция (*n* = 103/109). Из них полная — 48,6 % (*n* = 53/109), у 11 % (*n* = 12/109) — оптимальная циторедуктивная операция. Необходимо отметить высокий процент выполнения неоптимальных циторедуктивных операций, который составил 40,4 % (*n* = 44/109).

Статистически значимых различий в хирургических подходах к лечению РЯ как с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*, так и при их отсутствии не установлено. Стоит отметить, что 21,8 % пациенток (*n* = 108/388) в общей популяции не было оперировано вообще, что явно

повлияло на прогноз заболевания, т. к. выполнение циторедуктивной операции является ключевым этапом лечения РЯ. Кроме того, в нашем исследовании выполнение неоптимальных циторедуктивных операций оказалось выше на 10 % при BRCA-ассоциированном РЯ (40,4 % против 29,4 %, *p* = 0,0410), что потенциально может быть связано с более агрессивным течением заболевания при наличии патогенных мутаций.

Оценка частоты предоперационного лекарственного лечения и интервальной циторедукции

Предоперационная химиотерапия была проведена у 20,2 % в общей популяции (*n* = 100/496). Из 100 больных III и IV стадии были у 96 пациенток, ПС — у трех, ИС — у одной пациентки. Полный радиологический ответ был достигнут у 7 % (*n* = 7/100), частичный — у 61 % (*n* = 61/100), стабилизация — у 29 % (*n* = 29/100), прогрессирование заболевания было у 1 % (*n* = 1/100), и у двоих пациенток эффект предоперационной химиотерапии не был оценен (2 %). Исходя из представленной клиниками информации, мы не можем судить о соблюдении сроков проведения и дозовой интенсивности режимов проведенной химиотерапии.

Интервальная циторедуктивная операция была выполнена 27 % (*n* = 27/100) больным, из них полная циторедукция в 51,8 % (*n* = 14/27),

оптимальная в 22,2 % ($n = 6/27$) и неоптимальная у 26 % больных ($n = 7/27$). Подробные данные представлены в таблицах 2 и 3.

В популяции BRCA-ассоциированного РЯ предоперационная химиотерапия была проведена в 23,4 % ($n = 33/141$). Полный ответ был у 9 % ($n = 3/33$), частичный — у 72,7 % ($n = 24/33$), стабилизация — у 18,3 % ($n = 6/33$). Хирургическое лечение проведено только в 18,2 % ($n = 6/33$), в 81,8 % ($n = 27/33$) оперативного лечения не было. Полная циторедуктивная операция выполнена в 50 % ($n = 3/6$), оптимальная — в 33,3 % ($n = 2/6$) и неоптимальная в 16,7 % случаев ($n = 1/6$). Объем хирургического лечения в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии представлен в таблице 3.

Обращает внимание высокий процент невыполнения интервальных циторедуктивных операций (73 % в общей популяции), при высокой частоте объективного ответа (ЧОО) — 68 % в общей популяции. То есть большей части больных проведение химиотерапии не позволило перевести опухолевый процесс в резектабельный. Различий значений в зависимости от мутационного статуса обнаружено не было. Как видно из таблицы 3, выраженность ответа на предоперационную химиотерапию никак не повлияла на частоту выполненных интервальных циторедуктивных операций.

Оценка лекарственного лечения

1-й линии

Химиотерапию 1-й линии и адъювантную химиотерапию получили 96,4 % пациенток в общей популяции ($n = 478/496$). Из них комбинированную (многокомпонентную) — 93 % ($n = 445/478$), монокимиотерапию — 7 % ($n = 33/478$). Платиносодержащая химиотерапия была у 98,7 % ($n = 472/478$), бесплатиновые режимы — в 1,3 % случаев ($n = 6/478$). Стандартная комбинация 1-й линии химиотерапии производными платины и таксанами была у 68,2 % пациенток ($n = 326/478$). В 1-й линии применялись и комбинации производной платины или таксанов с антрациклинами, циклофосфамидом, этопозидом. В ряде случаев применялась монокимиотерапия производными платины, таксанами, топотеканом (таблица 4).

В популяции BRCA-ассоциированного РЯ лекарственное лечение получили 98,6 % пациенток ($n = 139/141$), многокомпонентную химиотерапию — 96,4 % ($n = 134/139$). Режимы с включением платиносодержащих агентов проведены в 99,3 % случаев ($n = 138/139$), бесплатиновая химиотерапия — в 0,7 % ($n = 1/139$). Сравнительная характеристика в зависимости от мутационного статуса представлена в таблице 4.

Таблица 2

Сравнительная характеристика предоперационной химиотерапии и хирургического лечения в зависимости мутационного статуса

Показатель	Все пациентки, n (%)	<i>wtBRCA1/2</i> n (%)*	<i>mBRCA 1/2</i> n (%)**	<i>P</i>
	$n = 496$	$n = 355$	$n = 141$	
Предоперационная химиотерапия	100 (20,2)	67 (18,9)	33 (23,4)	0,2134
	$n = 100$	$n = 67$	$n = 33$	
Эффект				
полный	7 (7)	4 (6)	3 (9)	0,6814
частичный	61 (61)	37 (55,2)	24 (72,7)	0,1269
стабилизация	29 (29)	23 (34,3)	6 (18,3)	0,1069
прогрессирование	1 (1)	1 (1,5)	0	1,0000
не оценен	2 (2)	2 (3)	0	1,0000
Интервальная циторедукция				
да	27 (27)	21 (31,3)	6 (18,2)	0,2314
нет	73 (73)	46 (68,7)	27 (81,8)	

* *wtBRCA1/2* — «дикий» тип генов ** *mBRCA1/2* — наличие мутации

**Объем и частота интервальных циторедуктивных операций
в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии и мутационного статуса**

Циторедукция	Все пациентки, <i>n</i> (%)	wtBRCA1/2 <i>n</i> (%)*	mBRCA 1/2 <i>n</i> (%)**	<i>P</i>
	Полный радиологический ответ			
	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 3	
полная оптимальная без операции	1 (14,3)	0	1 (33,3)	1,0000
	1 (14,3)	1 (25)	0	1,0000
	5 (71,4)	3 (75)	2 (66,6)	1,0000
	Частичный радиологический ответ			
	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 37	<i>n</i> = 24	
полная оптимальная неоптимальная без операции	6 (9,8)	5 (13,5)	1 (4,2)	0,3885
	5 (8,2)	3 (8,1)	2 (8,3)	1,0000
	2 (3,3)	1 (2,7)	1 (4,2)	1,0000
	48 (78,7)	28 (75,7)	20 (83,3)	0,5390
	Стабилизация			
	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 6	
полная неоптимальная без операции	5 (17,2)	4 (17,4)	1 (16,7)	1,0000
	4 (13,8)	4 (17,4)	0	0,5526
	20 (69)	15 (65,2)	5 (83,3)	0,6328
	Прогрессирование			
	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0	
полная	1 (100)	1 (100)	0	1,0000
	Ответ не оценен			
	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 0	
полная неоптимальная	1 (50)	1 (50)	0	1,0000
	1 (50)	1 (50)	0	

* wtBRCA1/2 — «дикий» тип генов ** mBRCA1/2 — наличие мутации

Оценка эффекта 1-й линии химиотерапии нами проведена при четырех режимах: производные платины + таксаны (*n* = 315), производные платины + антрациклины (*n* = 62), производные платины + циклофосфамид/САР (*n* = 43) и производные платины в монотерапии (*n* = 21), данные которых представлены на рисунке 1.

При оценке эффекта учитывались как пациентки, получившие хирургическое лечение, так и те, у которых циторедуктивная операция не выполнялась. Полным эффектом после полной циторедуктивной операции считали отсутствие признаков прогрессирования заболевания после проведения запланированного объема лекарственного лечения. По этой причине мы не мо-

жем адекватно оценить эффективность химиотерапии 1-й линии.

В нашей популяции адъювантная химиотерапия была проведена 31 из 32 пациенток со стадиями опухолевого процесса IA и IB, при этом восьми (26 %) была проведена адъювантная химиотерапия при высокодифференцированном РЯ. Режимы адъювантной химиотерапии представлены на рисунке 2.

Стоит отметить, что стандартный режим адъювантной химиотерапии (таксаны с производными платины) был только в 36 %, во всех остальных случаях использовали другие комбинированные режимы или монокимиотерапию, что не является стандартом и не входит в клинические рекомендации.

Оценка поддерживающего лечения РЯ

Поддерживающая терапия после завершения 1-й линии химиотерапии была проведена только у 7,2 % пациенток ($n = 36/496$). Применяли такие препараты, как олапариб, летрозол и даже паклитаксел. Терапия олапарибом была проведена только 20 больным, из которых у двоих не было мутаций в генах *BRCA1/2*. Летрозол получали 15 пациенток, при этом у 11 из них (73 %) гистологический тип опухоли соответствовал низкодифференцированной и умереннодифференцированной серозной аденокарциноме, и лишь три пациентки подходили под критерии поддерживающей гормонотерапии (две пациентки с высокодифференцированной серозной аденокарциномой и одна пациентка с умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой).

Обсуждение

В России в период с 2014 по 2018 г. пациенткам с заболеванием яичников в большинстве случаев (78,2 %) выполнялось хирургиче-

ское лечение, при этом в 90 % случаев — на первом этапе. Стоит отметить, что больше 20 % больных не было оперировано вообще. Кроме того, при анализе первичной циторедуктивной операции только в половине случаев (56 %) была выполнена полная циторедукция. Учитывая важность удаления всех опухолевых проявлений при РЯ, а также прямую взаимосвязь между объемом хирургического лечения и выживаемостью больных, в РФ наблюдался дефицит навыков и техник оперативного лечения. Другими возможными причинами могут быть неадекватное первичное стадирование или выбор тактики лечения, при котором пропускается этап неоадьювантной химиотерапии. При анализе *BRCA*-ассоциированного рака отмечается статистически значимо более высокая частота выполнения неоптимальных циторедуктивных операций (40,4 против 29,4 %, $p = 0,0410$). Различия в определенной степени могут быть связаны с более агрессивным течением РЯ при наличии патогенных мутаций, что, в свою очередь, указывает на важность проведения неоадьювантной химиотерапии.

Таблица 4

Режимы химиотерапии 1-й линии и адьювантной химиотерапии в зависимости от мутационного статуса

Химиотерапия 1-й линии/адьювантная химиотерапия	Все пациентки, n (%)	wtBRCA1/2 n (%)*	mBRCA 1/2 n (%)**	P
	$n = 496$	$n = 355$	$n = 141$	
да	479 (96,6)	340 (95,8)	139 (98,6)	0,1714
нет	17 (3,4)	15 (4,2)	2 (1,4)	
	$n = 479$	$n = 340$	$n = 139$	
многокомпонентная монохимиотерапия	446 (93,1) 33 (6,9)	312 (91,8) 28 (8,2)	134 (96,4) 5 (3,6)	0,0754
платиносодержащая химиотерапия бесплатиновая химиотерапия	473 (98,7) 6 (1,3)	335 (98,5) 5 (1,5)	138 (99,3) 1 (0,7)	0,6773
платина + таксаны	326 (68,1)	223 (65,6)	103 (74,1)	0,0839
платина + таксаны + бевацизумаб	1 (0,2)	1 (0,3)	0	1,0000
платина + антрациклины	64 (13,4)	48 (14,1)	16 (11,5)	0,5541
платина + циклофосфамид/CAP ¹	51 (10,6)	38 (11,2)	13 (9,4)	0,6268
платина + этопозид	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0,2902
платина	30 (6,3)	25 (7,3)	5 (3,6)	0,1480
таксаны + антрациклины	1 (0,2)	1 (0,3)	0	1,0000
таксаны	2 (0,4)	2 (0,6)	0	1,0000
антрациклины + циклофосфамид	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,7)	0,4966
топотекан	1 (0,2)	1 (0,3)	0	1,0000

¹ CAP — циклофосфамид + антрациклины + платина

* wtBRCA1/2 — «дикий» тип генов ** mBRCA1/2 — наличие мутации

Произвольные платины + Таксаны



Произвольные платины + Антрациклины



Произвольные платины + Циклофосфамид/CAР



Произвольные платины



Рис. 1. Эффективность режимов химиотерапии 1-й линии в общей популяции ($n = 447$)

Химиотерапия на первом этапе лечения была проведена в 20,2 % случаев ($n = 100/496$), при этом интервальная циторедуктивная операция выполнена только в 27 %. Стоит отметить, что ЧОО на проведение предоперационной химиотерапии составила 68 %, но, несмотря на это, показатели выполнения интервальных циторедукций были необъяснимо низкими. Причины отказа в оперативном лечении в нашем исследовании не проанализированы, однако можно предположить, что основанием могло быть несоблюдение текущих клинических рекомендаций.

При оценке лекарственного лечения 1-й линии обращает на себя внимание его высокий показатель — 96 %. Практически все пациентки получили платиносодержащую терапию (98 %), т. е. наиболее эффективный компонент лечения РЯ. Однако рекомендуемый стандартный режим химиотерапии, включающий препараты таксанового ряда и производных платины, был применен только в 68,3 %, а в остальных случаях применялись различные комбинации производных платины (например, с антраци-

клином или циклофосфамидом) или же монохимиотерапия.

В исследовании OVATAR анализировались пациентки, получившие адъювантную терапию при стадиях опухолевого процесса IA и IB. Оказалось, что в 28 % адъювантная химиотерапия была проведена при отсутствии к ней показаний — при высокодифференцированном серозном и эндометриоидном РЯ. То есть часть больных явно перелечены. В дополнение стандартный режим адъювантной химиотерапии (таксаны в комбинации с препаратами платины) применялся только у 36 % больных. Только 7 % пациенток в нашем исследовании была назначена поддерживающая терапия. Интересным представляется факт отсутствия применения бевацизумаба, несмотря на большое количество неоперированных пациенток или пациенток с остаточной опухолью. Поддерживающая терапия олапарибом была назначена 20 пациенткам. В нашем исследовании реальной клинической практики, учитывая период его проведения (2014–2018), а также сроки одобрения и внедрения препаратов в РФ, поддерживающая терапия PARP-ингибиторами была

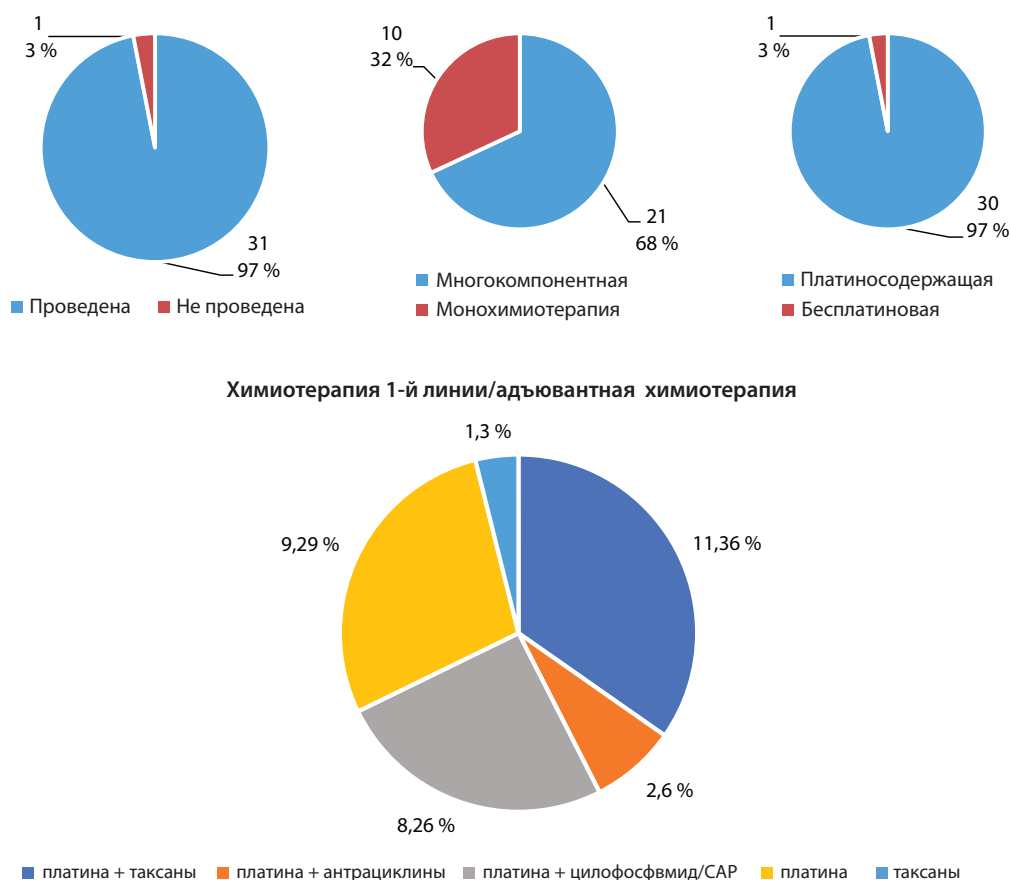


Рис. 2. Режимы адъювантной химиотерапии при стадиях IA, IB

только у нескольких пациенток в рамках программ расширенного доступа или клинических исследований. Исходя из этого дать адекватную оценку эффективности их применения в РФ за рассматриваемый период не представляется возможным. Кроме того, в 73 % случаев проведения поддерживающей эндокринотерапии больные имели рефрактерные к лечению гистологические подтипы.

Заключение

Неинтервенционное исследование OVATAR позволило на большой выборке изучить подходы к лечению РЯ в реальной клинической практике ряда регионов России. Проведенное нами наблюдательное исследование предоставило возможность обозначить слабые места в терапии рака яичников.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian ovarian cancer study group. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 21, pp. 2654–2663, 2012.
2. Тихомирова Т. Е., Тюляндина А. С., Румянцев А. А. и др. BRCA-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток. Анализ неинтервенционного исследования OVATAR. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(4):46–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-4-46-59>
3. Mateo J., Lord C. J., Serra V. et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1437–1447. doi:10.1093/annonc/mdz192

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихомирова Татьяна Евгеньевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 научно-исследовательского ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: tikhomirova777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>

Tikhomirova Tatiana E., medical oncologist at of the Chemotherapy Department No 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, e-mail: tikhomirova777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>

Гуторов Сергей Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 научно-исследовательского ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское ш., д. 24., e-mail: slgutorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>

Gutorov Sergei L., MD, PhD, DSc, Leading Research Fellow at the Chemotherapy Department No 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, e-mail: slgutorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>

Румянцев Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: alexeymma@gmail.com, ORCID 0000-0003-4443-9974

Rumyantsev Alexey A., Candidate of Medical Sciences, Head of the Chemotherapy Department No 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, e-mail: alexeymma@gmail.com, ORCID 0000-0003-4443-9974

Луд Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: lud.anna.18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>

Lud Hanna N., Cand. Sci. (Med), Research Associate, Chemotherapy Department No 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, e-mail: tud.anna.18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>

Анохин Александр Юрьевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 научно-исследовательского ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское ш., д. 24, e-mail: anokhinaleks@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8981-5748

Anokhin Aleksandr Yu., medical oncologist at of the Chemotherapy Department No 4 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow, e-mail: anokhinaleks@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8981-5748

Тюляндина Александра Сергеевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: atjulandina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6104-7473

Tyulyandina Aleksandra S., D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 115478, e-mail: atjulandina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6104-7473

Тюляндин Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 научно-исследовательского ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: stjulandin@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9807-2229

Tyulyandin Sergey A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Chief Research Associate, Department of Chemotherapy No 2 of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Russia, Moscow, e-mail: stjulandin@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9807-2229