

# Лекарственные средства и медицинские технологии

Дискуссионная статья

УДК 615.03:616—006

doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-286-291

## Новые клинические разработки в лекарственной терапии рака яичников: итоги ежегодного конгресса «Рак у женщин» (2022 г.)

Дмитрий Анатольевич Андреев<sup>1</sup>, Александр Александрович Завьялов<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна»; 123098, Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup>andreevda@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

<sup>2</sup>zavyalovaa3@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

**Аннотация. Введение.** В России регистрируется тенденция к росту заболеваний женской репродуктивной системы (доля пациенток, состоящих под диспансерным наблюдением не менее 5 лет, с этой патологией — 38%). На протяжении ряда лет аккумулируются новые результаты рандомизированных, контролируемых клинических исследований с участием женщин, страдающих злокачественными новообразованиями. Серьёзным вызовом для учёных остаются проблемы преодоления феномена «ускользания» опухоли при проведении системной лекарственной терапии. В связи с этим проводится обоснование выбора наиболее эффективных опций лечения путём определения предиктивных и прогностических биомаркеров. В период с 18 по 21 марта 2022 г. состоялся Ежегодный конгресс по раку у женщин (США), организованный Онкогинекологическим обществом, на котором среди прочих были озвучены важные результаты клинических исследований терапии рака яичников.

**Цель** — обобщение результатов клинических исследований, обсуждаемых на цифровой площадке нидерландской образовательной платформы для специалистов здравоохранения, в связи с их представлением на конгрессе Онкогинекологического общества по раку женской репродуктивной системы в марте 2022 г.

**Материалы и методы.** Научное исследование выполнено по результатам поиска в базе нидерландской образовательной платформы для специалистов здравоохранения, базе PubMed/Medline и поисковой системе Google. Анализировали результаты, опубликованные в начале 2022 г.

**Результаты.** Систематизированы и изучены итоги новых клинических разработок, посвящённых лекарственной терапии больных раком яичников, представленные на конгрессе Онкогинекологического общества. К настоящему времени в мире получены прорывные результаты новаторских клинических исследований с определением действенных подходов к выбору индивидуализированной таргетной, иммуно- и химиотерапии для лечения больных раком яичников: SOLO3, PRIME, SORAYA, iPOCC, ARTISTRY-1 и др.

**Обсуждение и выводы.** Принимая во внимание итоги конференции, представляется очевидным, что персонализированные технологии являются долгожданными и многообещающими подходами. Несмотря на многие проблемы, эти индивидуализированные принципы лечения постепенно становятся повседневной реальностью оказания онкологической помощи больным раком яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников; клинические исследования; таргетная терапия; биомаркеры

**Для цитирования:** Андреев Д. А., Завьялов А. А. Новые клинические разработки в лекарственной терапии рака яичников: итоги ежегодного конгресса «Рак у женщин» (2022 г.) // Ремедиум. 2022. Т. 26, № 4. С. 286—291. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-286-291.

## Medicines and medical technologies

Discussion article

### New clinical developments in drug therapy for ovarian cancer: results of the annual congress «Cancer in women» 2022

Dmitry A. Andreev<sup>1</sup>, Alexander A. Zavyalov<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 123098, Moscow, Russian Federation

<sup>1</sup>andreevda@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

<sup>2</sup>zavyalovaa3@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

**Abstract. Introduction.** In the Russian Federation, a trend towards an increase in diseases of the female reproductive system is recorded (38% is the proportion of patients with this pathology who have been under dispensary observation for at least 5 years). Over the years, new results from randomized, controlled clinical trials in women with cancer have been accumulating. A serious challenge for scientists is the problem of overcoming the phenomenon of «escape» of the tumor during systemic drug therapy. In this regard, the rationale for choosing the most effective treatment options is being carried out, by determining predictive and prognostic biomarkers. From March 18 to 21, 2022, the Women's Cancer Annual Congress (USA), organized by the Gynecological Oncology Society, was held, where, among others, important results of clinical trials of ovarian cancer therapy were announced.

**Target.** Summarizing the results of clinical trials discussed on the digital platform of the Dutch educational platform for healthcare professionals in connection with their presentation at the Congress of the Oncogynecological Society on Cancer of the Female Reproductive System in March 2022.

**Materials and methods.** The scientific study was based on the results of a search in the database of the Dutch educational platform for healthcare professionals, the PubMed / Medline database and the Google search engine. We analyzed the results published at the beginning of 2022.

**Results.** Systematized and studied the results of new clinical developments on the drug therapy of patients with ovarian cancer, presented at the congress of the Oncogynecological Society. To date, breakthrough results of innovative clinical studies have been obtained in the world with the definition of effective approaches to the choice of individualized targeted, immuno- and chemotherapy for the treatment of patients with ovarian cancer: SOLO3, PRIME, SORAYA, IPOCC, ARTISTRY-1, etc.

**Discussion and conclusions.** Taking into account the results of the conference, it seems clear that personalized technologies are a long-awaited and promising approach. Despite many challenges, these individualized treatment principles are slowly becoming the daily reality of oncological care for ovarian cancer patients.

**Key words:** ovarian cancer; clinical trials; targeted therapy; biomarkers

**For citation:** Andreev D. A., Zavyalov A. A. New clinical developments in the drug therapy of ovarian cancer: results of the annual congress «Cancer in women» 2022. *Remedium*. 2022;26(4):286–291. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-286-291.

### Введение

Онкогинекологические заболевания являются одной из ведущих причин смерти женщин в мире [1]. В России регистрируется тенденция к росту заболеваний женской репродуктивной системы (доля пациенток, состоящих под диспансерным наблюдением не менее 5 лет, с этой патологией составляет 38%) [2]. Значительная часть пациенток на ранней стадии и почти все пациенты с установленным диагнозом гинекологического рака распространённой стадии (например, стадии III и IV) получают химио- и/или таргетную терапию [3]. Повсеместно активно разрабатываются и внедряются эффективные методы системного лекарственного лечения данной патологии [1].

На протяжении ряда лет аккумулируются новые результаты рандомизированных, контролируемых клинических исследований с участием женщин, страдающих злокачественными новообразованиями. Происходит пересмотр методов лечения онкогинекологических заболеваний, традиционно характеризующихся агрессивным течением, высоким риском рецидивов и крайне неблагоприятными исходами. Это обеспечивает значительный прогресс в улучшении показателей выживаемости среди пациенток.

Серьёзным вызовом для врачей остаются проблемы преодоления феномена «ускользания» опухоли от ответа на системную лекарственную терапию. В связи с этим проводится обоснование выбора наиболее эффективных опций терапии путём определения предиктивных и прогностических биомаркеров.

Перед назначением таргетной терапии, включающей ингибиторы поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, часто проводится анализ биомаркеров. Многообещающими подходами также стали прогностические оценки генетических поломок в *BRCA* и выявление статуса экспрессии *FRα* и др. [4].

В период с 18 по 21 марта 2022 г. состоялся Ежегодный конгресс по раку у женщин (США), организованный Онкогинекологическим обществом, на котором были озвучены важные результаты клинических исследований, посвящённых новым подходам к оптимальному выбору лекарственной терапии рака яичников (РЯ).

**Цель** данной статьи — суммировать результаты этих исследований, активно дискутировавшиеся на цифровой площадке MEDTalks.nl (Хилверсум, Нидерланды, 2022): SOLO3, PRIME, SORAYA, IPOCC, ARTISTRY-1 и др.

## Материалы и методы

Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской платформы MEDtalks.nl (Хилверсум, Нидерланды), PubMed/Medline и Google. В поисковых строках использовались слова: онкогинекология, рак яичников, таргетная терапия, иммунная терапия, SGO и др. Анализировали результаты, опубликованные в начале 2022 г.

## Результаты

1. Олапариб демонстрирует сопоставимый с химиотерапией эффект в отношении общей выживаемости (ОВ) у пациенток с BRCA-позитивным платина-чувствительным РЯ: финальные результаты исследования фазы III SOLO3. Ранее в клиническом исследовании фазы II авторы показали, что олапариб в капсулах является более эффективным препаратом по сравнению с пегилированным липосомальным доксорубицином у больных платинорезистентным или частично платиночувствительным рецидивирующим РЯ с мутациями BRCA.

В исследовании SOLO3 проведён сравнительный анализ монотерапии олапарибом относительно неплатиновых режимов химиотерапии (монорежим) у пациенток с герминогенными мутациями BRCA1 и/или BRCA2 и чувствительностью к препаратам платины в популяции получавших ранее широкий набор интенсивной лекарственной терапии<sup>1</sup>.

SOLO3 — рандомизированное исследование 2:1, включало 266 пациенток с чувствительным к платине, рецидивирующим РЯ, первичным раком брюшины и/или фаллопиевых труб. У всех включённых в исследование пациенток выявлялись герминогенные мутации BRCA, а функциональный статус составлял от 0 до 2. Пациенты получали ранее не менее 2 линий химиотерапии на основе препаратов платины. Условием включения также было отсутствие предшествующей терапии ингибиторами PARP. Пациенты в группе олапариба ( $n = 178$ ) получали 300 мг ингибитора PARP 2 раза в день, а пациенты в группе неплатиновой химиотерапии ( $n = 88$ ) получали пегилированный липосомальный доксорубин (PLD;  $n = 47$ ), паклитаксел ( $n = 20$ ), гемцитабин ( $n = 13$ ) или топотекан ( $n = 8$ ).

Обновлённые данные окончательного анализа показали, что у пациенток в группе олапариба медиана вторичной — ВВП (время до второго прогрессирования или смерти) составила 23,6 мес по сравнению с 19,6 мес в группе химиотерапии (ОР 0,80; 95% ДИ 0,56—1,15;  $p = 0,229$ ). При медиане наблюдения 48,9 мес у пациенток, получавших монотерапию олапарибом, медиана ОВ (финальные данные) составила 34,9 мес. При медиане наблюдения 25,4 мес у пациенток, получавших химиотерапию, медиана

ОВ составила 32,9 мес (ОР 1,07; 95% ДИ 0,76—1,49;  $p = 0,714$ )<sup>2</sup>.

Обсуждается дизайн исследования. По мнению экспертов, проведение химиотерапии у рассматриваемой когорты платиночувствительных пациенток также подразумевает назначение препаратов платины в отдельной исследуемой подгруппе больных. Популяция пациенток в исследовании SOLO3, получавших неплатиновую химиотерапию в качестве так называемого «стандарта лечения», исходно оказывалась в менее «выгодном» положении по сравнению с пациентками, получавшими олапариб. Эксперты Национальной комплексной онкологической сети США рекомендует назначение комбинированной химиотерапии на основе платины при рецидиве у пациенток с чувствительностью к платине (карбоплатин/паклитаксел; карбоплатин/липосомальный доксорубин; карбоплатин/доцетаксел; карбоплатин/гемцитабин; цисплатин/гемцитабин; карбоплатин/гемцитабин/бевацизумаб и т. д.). Если у пациентки с чувствительностью к платине развилась непереносимость комбинированной химиотерапии, то предпочтительным выбором терапии становятся карбоплатин или цисплатин в монорежиме<sup>3</sup>. По некоторым данным литературы, чувствительность к платине и наличие послеоперационной резидуальной опухоли после проведения лечения 1-й линии также могут являться факторами, определяющими выбор пациенток, у которых терапия последующего рецидива окажется эффективной.

Ранее выявленное преимущество олапариба в исследовании SOLO3 по отношению к частоте объективного ответа также оказывалось «не столь впечатляющим»: 72% по сравнению с 51% — в условиях применения химиотерапии<sup>4</sup>. Однако отмечено, что изучаемые опции лечения без применения химиотерапии могут иметь преимущество в отношении качества жизни пациенток. Кроме того, во многом схожее исследование проводилось для рукапариба, по результатам которого препарат был рекомендован для лечения пациенток с развившейся непереносимостью средств на основе платины. Таким образом, вероятнее всего, олапариб в поддерживаю-

<sup>2</sup> Penson R. T., Valencia R. V., Colombo N. et al. Final overall survival results from SOLO3: phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pre-treated patients with germline BRCA1- and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline BRCA1 — and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (026), Gynecologic Oncology, Volume 166, Supplement 1, 2022, Pages S19-S20, In: 2022 SGO Annual Meeting on Womens' Cancer. ; 2022.

<sup>3</sup> NCCN. Ovarian cancer continue including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1.2022 — January 18, 2022. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf) (дата обращения 31.05. 2022).

<sup>4</sup> MEDtalks, Alarez Gehrig P, Ottevanger N. SGO 2022 highlights: ontwikkeling met PARP-remmers bij ovariumcarcinoom. URL: <https://www.medtalks.nl/SGO-20220-highlights-PARP-ovariumcarcinoom> (дата обращения 21.04.2022); Ryan C. Similar OS between olaparib and chemotherapy observed in platinum-sensitive ovarian cancer. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/similar-os-between-olaparib-and-chemotherapy-observed-in-platinum-sensitive-ovarian-cancer> (дата обращения 05.05.2022).

<sup>1</sup> National Library of Medicine, AstraZeneca. Olaparib treatment in relapsed germline breast cancer susceptibility gene (BRCA) mutated ovarian cancer patients who have progressed at least 6 months after last platinum treatment and have received at least 2 prior platinum treatments (SOLO3). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282020> (дата обращения 22.04.2022).

щем режиме может рассматриваться в качестве альтернативы химиотерапии.

2. *Анализ резистентности к PARP-ингибиторам у больных РЯ путём мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК.* Всего в исследование были включены 36 пациенток с мутациями в генах *BRCA*, которым планировали, а затем проводили терапию PARP-ингибиторами. По 27 случаям были доступны результаты секвенирования нового поколения. Анализ циркулирующей ДНК осуществляли до начала терапии и каждые 3 мес до прогрессирования во время лечения PARP-ингибиторами.

В циркулирующей опухолевой ДНК обнаруживались изменения, отличные от мутаций в первичном опухолевом очаге. Среди мутаций в циркулирующей ДНК со значительной частотой выявлялись обратные/восстанавливающие мутации. Наиболее часто мутации регистрировались в генах *BRCA* и *p53*. В циркулирующей опухолевой ДНК определялось больше мутаций, чем в первичном раковом очаге.

Результаты мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК открывают дополнительные возможности для поиска эффективных путей выбора лекарственной терапии, нацеленной на преодоление PARP-резистентности.

3. *Индивидуализированный подбор дозы нирапариба для применения в поддерживающем режиме улучшает выживаемость без прогрессирования у больных РЯ — исследование PRIME III фазы.* Основой для проведения китайского исследования PRIME стали итоги исследования PRIMA, продемонстрировавшего улучшение ВБП в условиях применения PARP-ингибитора в независимости от статуса биомаркеров.

Исследование PRIME отличалось от исследования PRIMA по трем ключевым моментам: 1) варьирование дозирования в зависимости от массы тела пациентки и числа тромбоцитов; 2) не было ограничений по включению пациенток в зависимости от статуса остаточной опухоли; 3) исследование показало увеличение ВБП не только преимущественно среди пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации и поломками в генах *BRCA* опухолевых клеток, но и среди пациенток с сохранной гомологичной рекомбинацией (для пациенток с негерминогенными мутациями *BRCA* и сохранной гомологичной рекомбинацией медиана ВБП составила 14,0 мес (95% ДИ 14,0—NE) по сравнению с 5,5 мес (95% ДИ 2,9—7,3) в группах нирапариба и плацебо соответственно<sup>5</sup>.

Таким образом, итоги исследования PRIME подтверждают возможности для расширения показаний к назначению PARP-ингибиторов среди пациенток с резидуальной первичной опухолью и сохранной гомологичной рекомбинацией (т. е. независимо от HRD-статуса — см. выше)<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> Pelosci A. Individualized starting dose of maintenance niraparib increases PFS vs placebo in ovarian cancer. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/individualized-starting-dose-of-maintenance-niraparib-increases-pfs-vs-placebo-in-ovarian-cancer> (дата обращения 05.05.2022).

4. *Мирветуксимаб соравтансин обеспечивает положительный ответ при РЯ с высокой экспрессией FRα и резистентностью к платине: исследование фазы III SORAYA.* Идея исследования SORAYA<sup>7</sup> во многом схожа с исследованием FORWARD-1 [6], в котором сравнивали эффективность мирветуксимаба соравтансина с неплатиновой терапией, выбираемой на усмотрение исследователя. Общие итоги исследования FORWARD-1 оказались негативными. Тем не менее анализ в подгруппах показал, что среди пациенток с высоким уровнем экспрессии FRα результаты терапии оказывались лучше. В связи с этим было запланировано исследование SORAYA, подтвердившее эффективность мирветуксимаба соравтансина среди пациенток с высокой экспрессией FRα. Кроме того, ответ на лечение в исследовании SORAYA оказывался лучше, чем, например, в исследовании AURELIA<sup>8</sup>, в котором изучалась эффективность бевацизумаба при платина-резистентном РЯ (частота ответа 32% по сравнению с 12% соответственно). В настоящее время проводится рандомизированное исследование MIRASOL фазы III<sup>9</sup>, в отличие от одноступенчатого дизайна в исследовании SORAYA с включением больных РЯ и высокой экспрессией FRα. Однако следует отметить, что больных с высокой экспрессией FRα не так много — около 25%. Ожидаемые результаты клинического исследования MIRASOL могут оказаться интригующими<sup>10</sup>.

5. *Внутрибрюшинное введение карбоплатина и паклитаксела улучшает ВБП при РЯ, но показатели ОБ остаются неизменными по сравнению с внутривенной химиотерапией: исследование iPOCC фазы III.* Исследование iPOCC фазы III, в отличие от предыдущего исследования GOG-252 [7], является «чистым» сравнительным исследованием, в котором не применялся поддерживающий компонент — бевацизумаб. В модифицированной популяции с «намерением получения терапии» (от англ. — “an intention-to-treat” population, далее: ITT) медиана

<sup>6</sup> National Library of Medicine. The PRIME Study: a randomized, controlled, prospective study. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04549935> (дата обращения 22.04.2022).

<sup>7</sup> Rosa K. Mirvetuximab soravtansine yields response benefit in FRα-high ovarian cancer with platinum resistance. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/mirvetuximab-soravtansine-yields-survival-benefit-in-with-fr-high-ovarian-cancer> (дата обращения 04.05.2022). 14. National Library of Medicine. A study of mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression (SORAYA). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04296890?term=SORAYA&draw=2&rank=1> (дата обращения 04.05.2022).

<sup>8</sup> National Library of Medicine. AURELIA: A study of avastin (bevacizumab) added to chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00976911> (дата обращения 04.05.2022).

<sup>9</sup> ICH GCP. Een onderzoek naar mirvetuximab soravtansine versus de keuze van de onderzoeker voor chemotherapie bij platina-resistente, geavanceerde hoogwaardige epitheliale ovarium-, primaire peritoneale of eileiderkankers met hoge folaatreceptor-alfa-expressie. URL: <https://ichgcp.net/nl/clinical-trials-registry/NCT04209855> (дата обращения 04.05.2022).

<sup>10</sup> MEDTalks, Gray H., Ottevanger N. SGO 2022 highlights: ontwikkelingen bij ovariumcarcinoom. URL: <https://www.medtalks.nl/SGO-2022-highlights-ovariumcarcinoom> (дата обращения 04.05.2022).

ВБП составила 22,9 месяца и 20,0 месяцев — в группах химиотерапии IP (IP — внутривенное введение,  $n = 299$ ) и IV (IV — в/в введение,  $n = 303$ ) соответственно (HR, 0,78, 95% ДИ 0,65—0,94,  $P = 0,009$ ). В модифицированной группе ITT медиана ОВ составила 64,9 и 64,0 мес соответственно (OR = 0,91; 95% ДИ 0,73—1,13;  $p = 0,403$ )<sup>11</sup>.

Скорее всего следует рассмотреть возможность назначения химиотерапии на основе карбоплатина в интраперитонеальном режиме введения в качестве первичного лечения (1-я линия) в тех случаях, когда невозможно применить поддерживающую терапию бевацизумабом или PARP-ингибиторами или при отказе пациента от лечения этими препаратами. Остаётся открытым вопрос эффективности и безопасности карбоплатина в интраперитонеальном режиме введения при включении в химиотерапевтические схемы других современных противоопухолевых опций.

Однако необходимо подчеркнуть, что в исследовании iPOCC включали пациенток только азиатского происхождения, а выигрыш в ВБП оказывался не столь выраженным — около 3 мес.

6. Немвалейкин-альфа в комбинации с пембролизумабом демонстрирует многообещающую эффективность при лечении платина-резистентного РЯ: исследование ARTISTRY-1. В исследовании ARTISTRY-1 изучались эффективность и безопасность применения комбинации немвалейкин-альфа плюс пембролизумаб при ряде солидных опухолей [8], включая РЯ. Известно, что PD1/PD-L1-ингибиторы в монорежиме у пациенток с распространённым РЯ демонстрируют достаточно умеренную эффективность с частотой ответа около 10%. С целью усиления терапевтического эффекта изучаются возможности комбинирования новейших препаратов с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

В исследование ARTISTRY-1 были включены 16 больных РЯ с резистентностью к препаратам платины (приблизительно у 1/3 пациенток отмечался PD-L1-негативный статус). Пациентки получали пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно в комбинации с немвалейкином в дозе 3 или 6 мг/кг каждые 3 нед. Эта группа пациенток ранее уже получала интенсивное лекарственное лечение. Общая частота ответа составила 28%, также в ряде случаев отмечался полный ответ. Исследование подтверждает перспективность разработки комбинированной терапии РЯ с включением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при лечении пациенток, получавших ранее интенсивную терапию.

В настоящее время в полном разгаре идёт исследование ARTISTRY-7 (многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование фазы III эффективности немвалейкина-альфа в комбинации с пем-

бролизумабом по сравнению с химиотерапией по выбору исследователя у пациенток с резистентным к платине эпителиальным РЯ, фаллопиевых труб или первичным раком брюшины; предполагается включить 376 пациенток)<sup>12</sup>. Поскольку результаты исследования ARTISTRY-1 были получены с участием немногочисленной группы пациенток, то их окончательная верификация становится возможной после завершения более крупных исследований.

## Обсуждение

В данной научной работе суммированы некоторые итоги новейших клинических разработок в области лекарственной терапии РЯ, представленные на конференции Онкогинекологического общества (18—21 марта 2022 г., Феникс, США) и обсуждавшиеся на информационной онлайн-площадке MEDtalks.nl (Хилверсум, Нидерланды).

Благодаря развитию инновационных методов лечения в последние десятилетия выживаемость пациенток с онкогинекологическими заболеваниями существенно улучшилась [9]. При этом современные исследовательские разработки новых режимов лечения преимущественно опираются на результаты изучения молекулярных и иммунологических аспектов канцерогенеза. В эпоху индивидуализированной онкологии растёт роль таргетной терапии, механизм действия которой опосредуется путём взаимодействия с определёнными молекулярными мишенями, так или иначе вовлечёнными в процессы опухолевой прогрессии.

Хотя очевиден успех в лекарственной терапии РЯ, обусловленный, например, широким применением PARP-ингибиторов, остаётся много нерешённых задач. В частности, значительная доля терапевтических опций подразумевает назначение противоопухолевых средств в монорежиме, в связи с чем они обладают недостаточно высокой клинической эффективностью. Поиск оптимальных режимов комбинированной медикаментозной терапии становится всё более важной задачей практической онкологии.

Кроме того, с целью реализации пациент-ориентированного подбора наиболее эффективных алгоритмов лечения необходимо проведение дальнейших исследований по идентификации и валидации предиктивных биомаркеров. Для полной реализации исследований биомаркеров создаются разнообразные канцер-регистры и репозитории биологических образцов, полученных у онкологических больных. Забор материала в биохранилища рекомендуется проводить до начала активного лечения, в определённые согласованные временные точки, в том числе на каждом из этапов пересмотра и смены опций лечения, при серьёзном изменении состояния пациента и т. д. Бурный технологический прогресс [10] приведёт к появлению более совершен-

<sup>11</sup> Mauro G. Intraperitoneal carboplatin plus paclitaxel improves PFS in ovarian cancer, yet OS results remain unchanged vs IV Chemo. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/intraperitoneal-carboplatin-paclitaxel-improves-progression-free-survival-in-ovarian-cancer> (дата обращения 04.05.2022).

<sup>12</sup> National Library of Medicine. Phase 3 study of nemvaleukin alfa in combination with pembrolizumab (ARTISTRY-7). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05092360> (дата обращения 04.05.2022).

ных методов анализа и переоценки биологических образцов, накопленных в биобанках, что в будущем улучшит понимание индивидуализированных подходов к назначению специализированного противоопухолевого лечения [11].

Стоит также отметить, что по мере распространения на практике инновационной терапии поднимается вопрос, касающийся так называемой «финансовой токсичности» и широкой доступности новых методов лечения для больных РЯ. Активно изучается страховое обеспечение онкологической помощи, влияющее на показатели смертности и другие критерии оценки эффективности. Например, в исследованиях, проведённых в США, обнаружено, что наличие частной страховки у больных РЯ ассоциировано с более высокой выживаемостью (на 6 мес дольше) чем у обладателей государственной страхового полиса [9].

Принимая во внимание итоги конференции Онкогинекологического общества, представляется очевидным, что персонализированные технологии являются долгожданными и многообещающими подходами. Несмотря на многие проблемы, эти индивидуализированные принципы лечения постепенно становятся повседневной реальностью оказания онкологической помощи больным РЯ.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ailia M. J., Thakur N., Chong Y., Yim K. Tumor budding in gynecologic cancer as a marker for poor survival: a systematic review and meta-analysis of the perspectives of epithelial—mesenchymal transition // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 6. P. 1431. DOI: 10.3390/cancers14061431
- Солопова А. Г., Власина А. Ю., Идрисова Л. Э. и др. Реабилитация онкогинекологических больных: актуальные проблемы и возможные решения // *Вестник восстановительной медицины*. 2019. № 5. С. 87—96.
- Ko E. M., Bekelman J. E., Hicks-Courant K. et al. Association of gynecologic oncology versus medical oncology specialty with survival, utilization, and spending for treatment of gynecologic cancers // *Gynecol. Oncol.* 2022. Vol. 164, N 2. P. 295—303. DOI: 10.1016/j.jgyno.2021.12.001
- Bairi K. El, Amrani M. The power of biomarkers in transforming patients care in gynecologic oncology // *Curr. Drug Targets*. 2020. Vol. 21, N 10. P. 944—945. DOI: 10.2174/138945012110200624104942
- Hanker L. C., Loibl S., Burchardi N. et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, N 10. P. 2605—2612. DOI: 10.1093/annonc/mds203
- Moore K. N., Oza A. M., Colombo N. et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I // *Ann. Oncol.* 2021. Vol. 32, N 6. P. 757—765. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.017
- Walker J. L., Brady M. F., Wenzel L. et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37, N 16. P. 1380—1390. DOI: 10.1200/JCO.18.01568
- Boni V., Winer I. S., Gilbert L. et al. ARTISTRY-1: nemvaleukin alfa monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 39, N 15, Suppl. P. 2513. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.2513
- Bodurtha Smith A. J., Pena D., Ko E. Insurance-mediated disparities in gynecologic oncology care // *Obstet. Gynecol.* 2022. Vol. 139, N 2. P. 305—312. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004643
- van Riet J., Saha C., Strepis N. et al. CRISPRs in the human genome are differentially expressed between malignant and normal adjacent to tumor tissue // *Commun. Biol.* 2022. Vol. 5, N 1. P. 338. DOI: 10.1038/s42003-022-03249-4
- López-Guerrero J. A., Mendiola M., Pérez-Fidalgo J. A. et al. Prospective real-world gynaecological cancer clinical registry with associated biospecimens: a collaborative model to promote translational research between GEICO and the Spanish Biobank Network // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 8. P. 1965. DOI: 10.3390/cancers14081965

#### REFERENCES

- Ailia M. J., Thakur N., Chong Y., Yim K. Tumor budding in gynecologic cancer as a marker for poor survival: a systematic review and meta-analysis of the perspectives of epithelial—mesenchymal transition. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(6): 1431. DOI: 10.3390/cancers14061431
- Solopova A. G., Vlasina A. Yu., Idrisova L. E. et al. Rehabilitation of oncogynecological patients: actual problems and possible solutions. *Bulletin of restorative medicine*. 2019; (5): 87—96. (In Russ.)
- Ko E. M., Bekelman J. E., Hicks-Courant K. et al. Association of gynecologic oncology versus medical oncology specialty with survival, utilization, and spending for treatment of gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.* 2022; 164(2): 295—303. DOI: 10.1016/j.jgyno.2021.12.001
- Bairi K. El, Amrani M. The power of biomarkers in transforming patients care in gynecologic oncology. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21(10): 944—945. DOI: 10.2174/138945012110200624104942
- Hanker L. C., Loibl S., Burchardi N. et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann. Oncol.* 2012; 23(10): 2605—2612. DOI: 10.1093/annonc/mds203
- Moore K. N., Oza A. M., Colombo N. et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann. Oncol.* 2021; 32(6): 757—765. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.017
- Walker J. L., Brady M. F., Wenzel L. et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37(16): 1380—1390. DOI: 10.1200/JCO.18.01568
- Boni V., Winer I. S., Gilbert L. et al. ARTISTRY-1: nemvaleukin alfa monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39(15 suppl): 2513. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.2513
- Bodurtha Smith A. J., Pena D., Ko E. Insurance-mediated disparities in gynecologic oncology care. *Obstet. Gynecol.* 2022; 139(2): 305—312. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004643
- van Riet J., Saha C., Strepis N. et al. CRISPRs in the human genome are differentially expressed between malignant and normal adjacent to tumor tissue. *Commun. Biol.* 2022; 5(1): 338. DOI: 10.1038/s42003-022-03249-4
- López-Guerrero J. A., Mendiola M., Pérez-Fidalgo J. A. et al. Prospective real-world gynaecological cancer clinical registry with associated biospecimens: a collaborative model to promote translational research between GEICO and the Spanish Biobank Network. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(8): 1965. DOI: 10.3390/cancers14081965

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 30.06.2022; одобрена после рецензирования 03.08.2022; принята к публикации 01.09.2022. The article was submitted 30.06.2022; approved after reviewing 03.08.2022; accepted for publication 01.09.2022.