

Рак яичников

Проф. Артамонова Е.В.

РАК ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ



Исходно распространенные стадии (65-75% III-IV ст.)



Интраперитонеальная диссеминация и асцит (55-60%)



Низкий риск гематогенного метастазирования (2-3%)



Химиочувствительность (60-90% ЧР, 20-40% ПР)

ЧР – частичная регрессия

ПР – полная регрессия

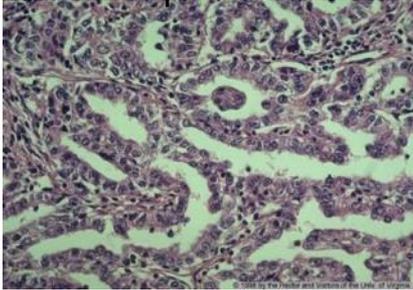
D. Jelovac and D.K. Armstrong CA Cancer J Clin. 2011 ; 61(3): 183–203.

Ahmedin Jemal et al. CA Cancer J Clin 2008;58:71–96

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ЯИЧНИКОВ

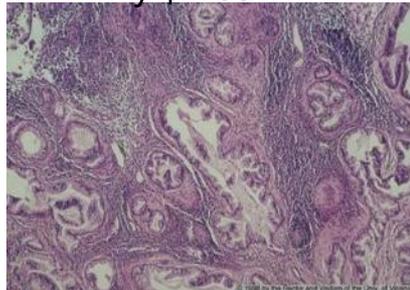
Низкая степень Высокая степень

Серозный

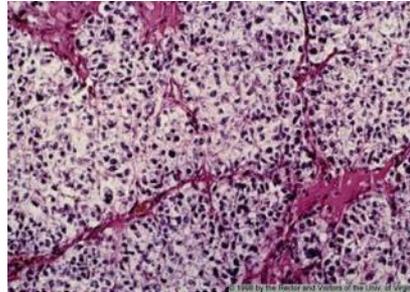
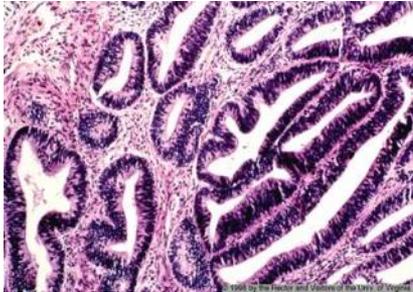


Эндометриоидный

Муцинозный



Светлоклеточный



Эти категории определяют молекулярные особенности:

Муцинозный рак:
KRAS мутации

Серозный рак высокой степени злокачественности:
Часто встречается нарушение гомологичной рекомбинации, что определяет чувствительность к платине

Серозный рак низкой степени злокачественности:
KRAS мутации; эффективность ингибиторов MEK
Светлоклеточный:
Рефрактерность к химиотерапии, мутации PIK3CA, чувствительность к ингибиторам VEGFR2

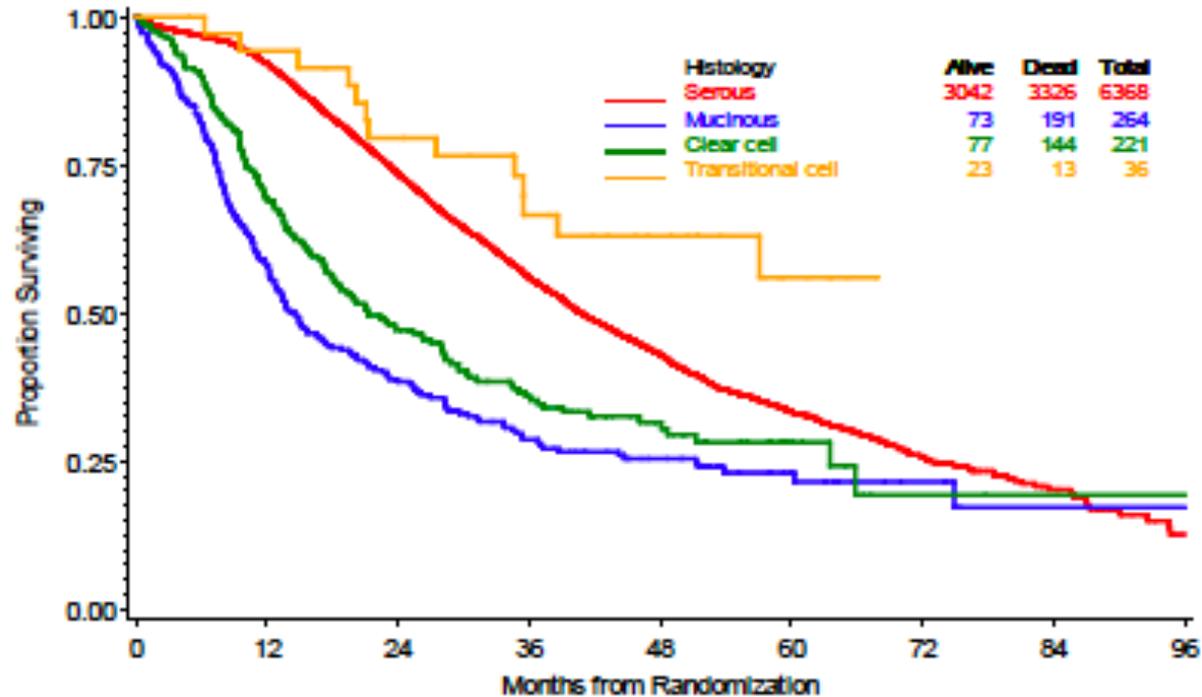
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ



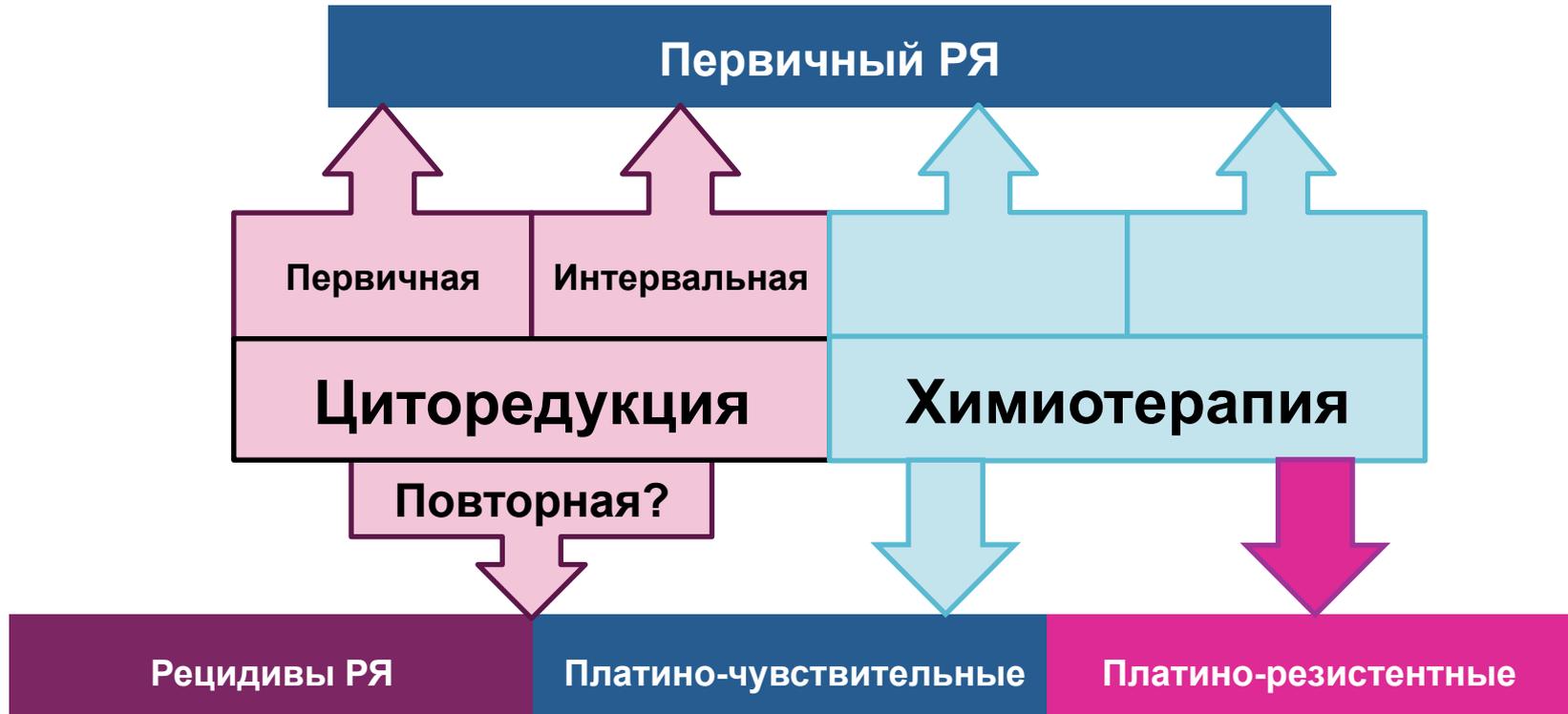
Robert J. Kurman et al. Hum Pathol. 2011 July ; 42(7): 918–931

Romero I, Bast RC, Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. Endocrinology 2012;153:1593–1602.

Выживаемость в зависимости от гистологии



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ (РЯ)



РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ИНИЦИАЛЬНАЯ ХТ (СРАВНЕНИЕ ЦИСПЛАТИНА, ЦИКЛОФОСФАНА, ДОКСОРУБИЦИНА)

GICOG*



Эффективность:

цисплатин = цисплатин/циклофосфан = CAP



Токсичность

цисплатин < цисплатин/циклофосфан < CAP

CAP - циклофосфан, доксорубин, цисплатин

GICOG – (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia) Группа онкогинекологии, Италия

* Gynecol Oncol. 1992 May;45(2):115-7.

РАК ЯИЧНИКОВ: ИНИЦИАЛЬНАЯ ХТ (ЦИСПЛАТИН, ПАКЛИТАКСЕЛ)

GOG132*



Эффективность:

~~цисплатин/паклитаксел > паклитаксел < цисплатин~~

(мОВ 26,6 мес. vs 26 мес. vs 30,2 мес.)

мОВ – медиана общей выживаемости

ХТ - химиотерапия

* Muggia FM et al. J Clin Oncol 2000; 18: 15-16.

**Стандартом стал паклитаксел 175 mg/m² + карбоплатин АУС 6
каждые 3 нед. 6 (8) циклов**



GOG 111^[1] и OV 10^[2]:

**паклитаксел/цисплатин превосходит циклофосфан/цисплатин
(МОВ +14 мес. и +7 мес.)**



GOG 158^[3] и AGO OVAR-3^[4] (non inferiority):

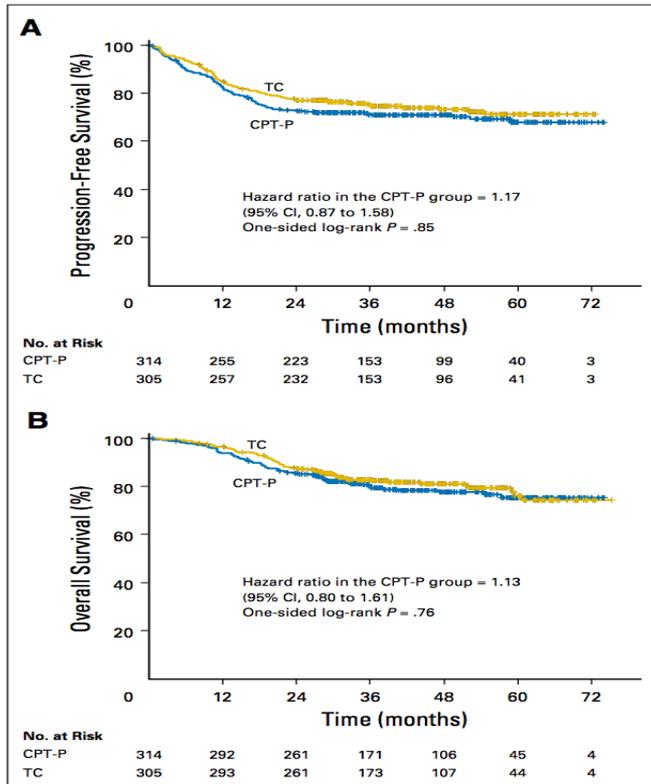
**режимы с карбоплатином = режимам с цисплатином по
эффективности, но менее токсичны**

РАК ЯИЧНИКОВ: ИНИЦИАЛЬНАЯ ХТ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА

VOLUME 34 · NUMBER 24 · AUGUST 20, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial

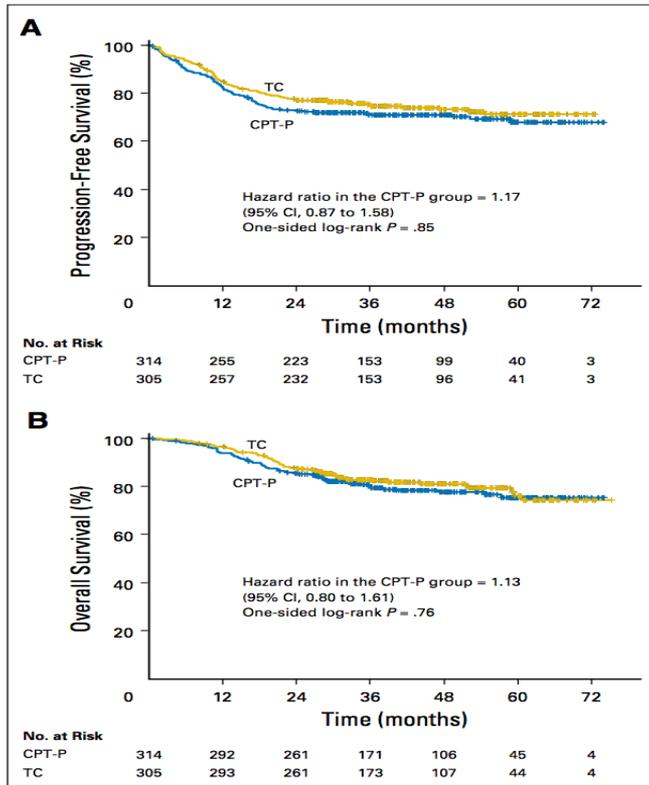
Toru Sugiyama, Aikou Okamoto, Takayuki Enomoto, Tetsutaro Hamano, Eriko Aotani, Yasuhisa Terao, Nao Suzuki, Mikio Mikami, Nobuo Yaegashi, Kiyoko Kato, Hiroyuki Yoshikawa, Yoshitomo Yokoyama, Hiroshi Tanabe, Koji Nishino, Hiroyuki Nomura, Jae-Woon Kim, Byoung-Gie Kim, Sandro Pignata, Jerome Alexandre, John Green, Seiji Isonishi, Fumitoshi Terauchi, Keiichi Fujiwara, and Daisuke Aoki

РАК ЯИЧНИКОВ: ИНИЦИАЛЬНАЯ ХТ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА

VOLUME 34 · NUMBER 24 · AUGUST 20, 2016

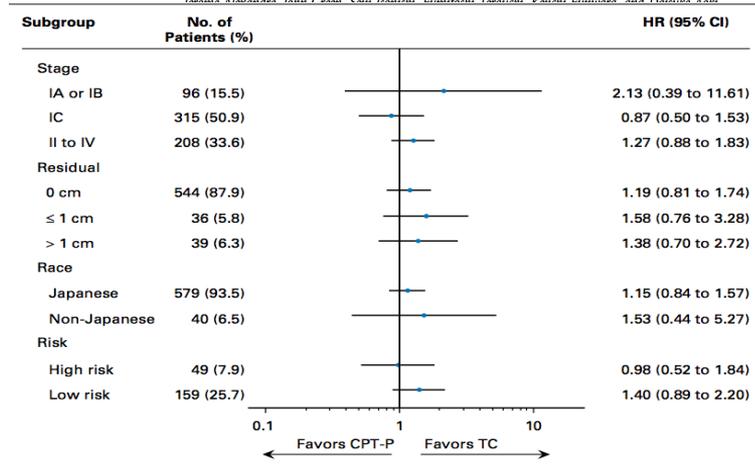
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial

Toru Sugiyama, Aikou Okamoto, Takayuki Enomoto, Tetsutaro Hamano, Eriko Aotani, Yasuhisa Terao, Nao Suzuki, Mikio Mikami, Nobuo Yaegashi, Kiyoko Kato, Hiroyuki Yoshikawa, Yoshihito Yokoyama, Hiroshi Tanabe, Koji Nishino, Hiroyuki Nomura, Jae-Weon Kim, Byoung-Gie Kim, Sandro Pignata, Tomoya Akamatsu, Taku Cocco, Kazu Iwawaki, Eiichiro Terashima, Yoshiki Fujimori, and Daikoku Kato



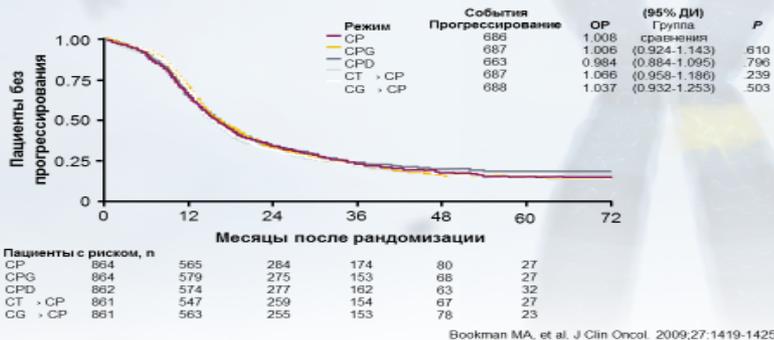
Стандартом остается комбинация паклитаксела и карбоплатина

НУЖНО ЛИ ДОБАВЛЯТЬ ТРЕТИЙ ЦИТОСТАТИК?

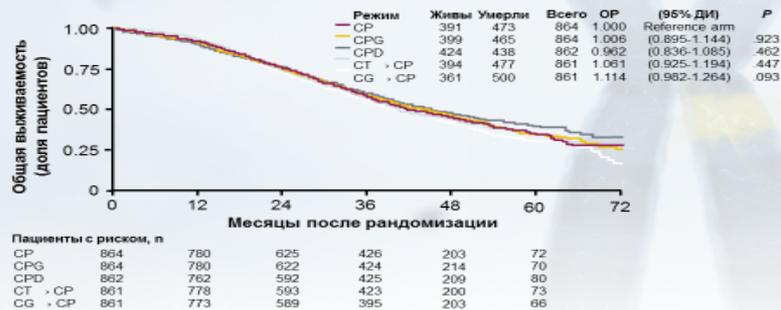
GOG0182: Паклитаксел/карбоплатин vs триплет или последовательные дублеты (фаза III)

- ☑ Паклитаксел/карбоплатин x 8 (контроль)
- ☑ Паклитаксел/карбоплатин /гемцитабин x 8
- ☑ Паклитаксел/карбоплатин /PLD (4) x 8
- ☑ Топотекан/карбоплатин x 4 → паклитаксел/карбоплатин x 4
- ☑ Гемцитабин/карбоплатин x 4 → паклитаксел/карбоплатин x 4

GOG0182-ICON5: Выживаемость без прогрессирования



GOG0182-ICON5: Общая выживаемость



PLD - пегилированный липосомальный доксорубицин

Bookman MA, et al. J Clin Oncol. 2009;27:1419-1425.

ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 3-КОМПОНЕНТНЫХ РЕЖИМОВ

Исследование	Контроль	Эксперимент	N	Выигрыш
AGO/GINECO ^[1]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC epirubicin	1282	NS
NSGO/EORTC NCIC CTG ^[2]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC epirubicin	888	NS
Bolis ^[3]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC topotecan	326	NS
AGO/GINECO ^[4]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC → topotecan consolidation	1308	NS
AGO/GINECO NSGO ^[5]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC gemcitabine	1742	NS
NCIC CTG	Paclitaxel/carboplatin (TC)	Cis topotecan + TC	810	NS

**Добавление третьего препарата
не рекомендовано!**

ЕСЛИ ПАЦИЕНТКА НЕ МОЖЕТ ПЕРЕНОСИТЬ КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ?

Варианты выбора:

МХТ:

-  карбоплатин
-  паклитаксел

Альтернатива:

-  доцетаксел,
-  липосомальный пегилированный доксорубицин,
-  топотекан,
-  этопозид

Еженедельные режимы дозирования

РАК ЯИЧНИКОВ: ИНИЦИАЛЬНАЯ ХТ ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЕ ВВЕДЕНИЯ



JGOG 3016:

CP vs CPw (мВБП 17,5 мес. vs 28,2 мес., $p=0.037$)



MITO 7:

CwPw vs CP (мВБП 18,8 мес. vs 16,5 мес., $p=0.18$)



GOG 262:

CPw+Bev vs CP+Bev (мВБП 14,8 мес. vs 14,3 мес.)

Стандартом остается стандартный режим дозирования!

Внутрибрюшинная химиотерапия

ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ ПО ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Исследование	n	Медиана ОБ мес.	p	«Выполнение» плана ХТ, %
GOG 104* Цисплатин в/в vs в/б (+циклофосфан)	546	41 vs 49	0,02	58 vs 58
GOG 114** Цисплатин в/в vs в/б (+паклитаксел)	462	52 vs 63	0,05	86 vs 71
GOG 172*** Цисплатин в/в vs в/б + Паклитаксел в/в vs в/б	415	50 vs 66	0,03	90 vs 42

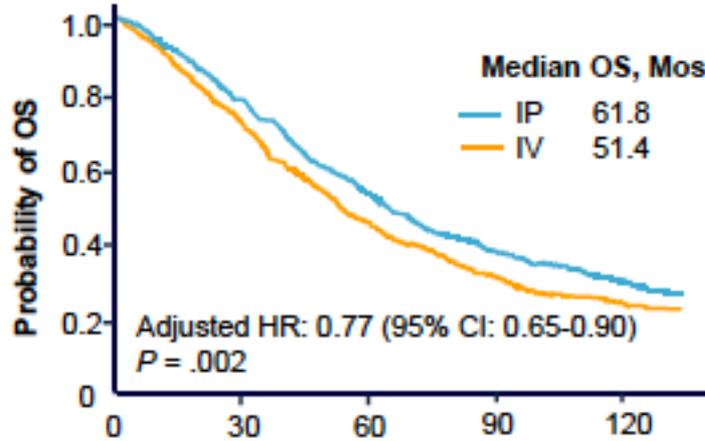
*Alberts et al. 1996

**Markman et al. 2001

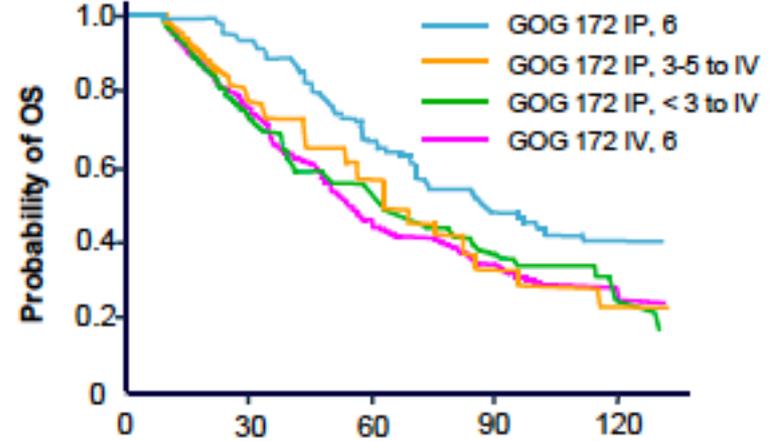
***Armstrong et al. 2006

GOG 114 и 172 (III ФАЗА): МЕДИАНА НАБЛЮДЕНИЯ 10,7 ГОДА

- 876 patients from GOG 114 and 172 with median follow-up of 10.7 years



	Mos				
Pts at Risk, n					
IV	436	303	184	110	68
IP	440	337	217	140	85



	Mos				
Pts at Risk, n					
GOG 172 IP, 6	78	73	50	31	19
GOG 172 IP, 3-5 to IV	26	19	14	8	4
GOG 172 IP, < 3 to IV	61	46	30	18	7
GOG 172 IV, 6	182	133	79	47	25

РАК ЯИЧНИКОВ: ВНУТРИБРЮШИННАЯ ХТ

Показания:

-  III стадия
-  Первичная оптимальная циторедукция (остаточная опухоль ≤ 1 см)
-  Установка порт-системы во время операции
-  Отсутствие спаечной болезни
-  Отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации

Неoadъювантная ХТ или
первичная циторедукция?

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РЯ: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХТ ИЛИ ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ?



Оптимальная циторедукция является независимым фактором прогноза в отношении общей выживаемости и является основной целью. Время ее выполнения не играет ключевую роль.



С учетом меньшего числа осложнений интервальной циторедукции по сравнению с первичной и схожих показателей выживаемости **НА ХТ может быть предпочтительной** у больных с IIIc-IV стадией РЯ, перитонеальной карциномы или рака маточной трубы.

Антиангиогенная терапия

АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ УВЕЛИЧИВАЮТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, НО НЕ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

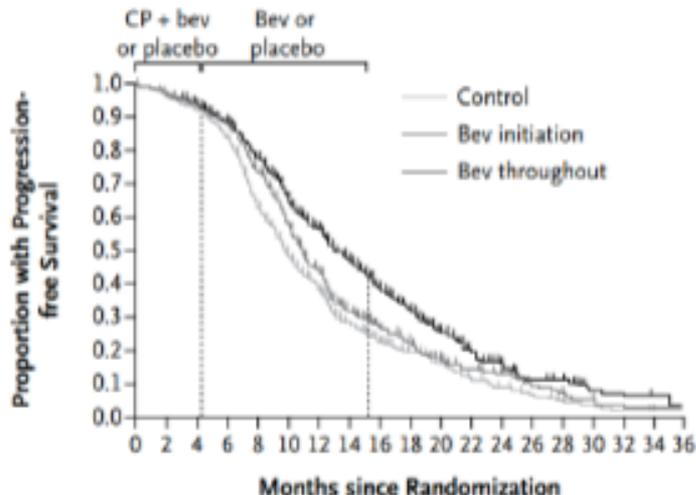
Исследование	Рукава исследования	Медиана ВБП, месяцы	Медиана ОВ, месяцы
GOG 218 ^[1]	Карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб + бевацизумаб в поддержке	14.1	39.7
	Карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб	11.2	38.7
	Карбоплатин/паклитаксел	10.3	39.3
ICON7 ^[2]	Карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб + бевацизумаб в поддержке	21.8	Первый анализ Не достигнута
	Карбоплатин/паклитаксел	20.3	Первый анализ Не достигнута

1. Burger RA, et al. N Engl J Med. 2011;365:2473-2483.

2. Perren TJ, et al. N Engl J Med. 2011;365:2484-2496.

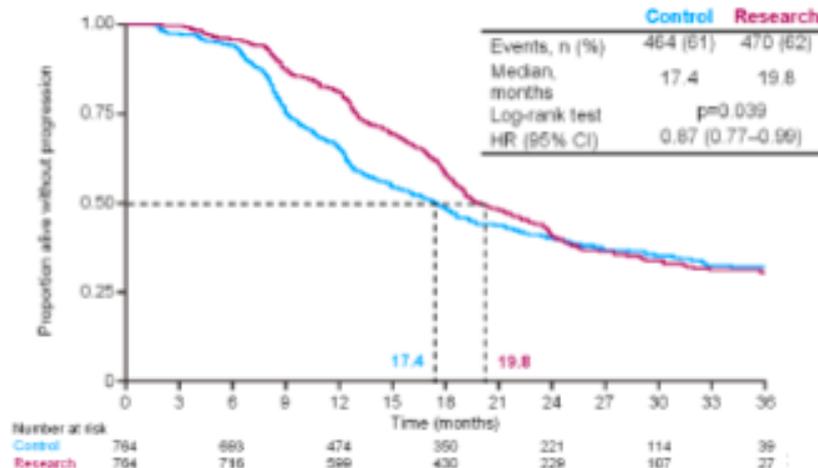
АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ УВЕЛИЧИВАЮТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, НО НЕ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

GOG-0218: PFS (Primary Analysis)



Burger RA, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-2483.

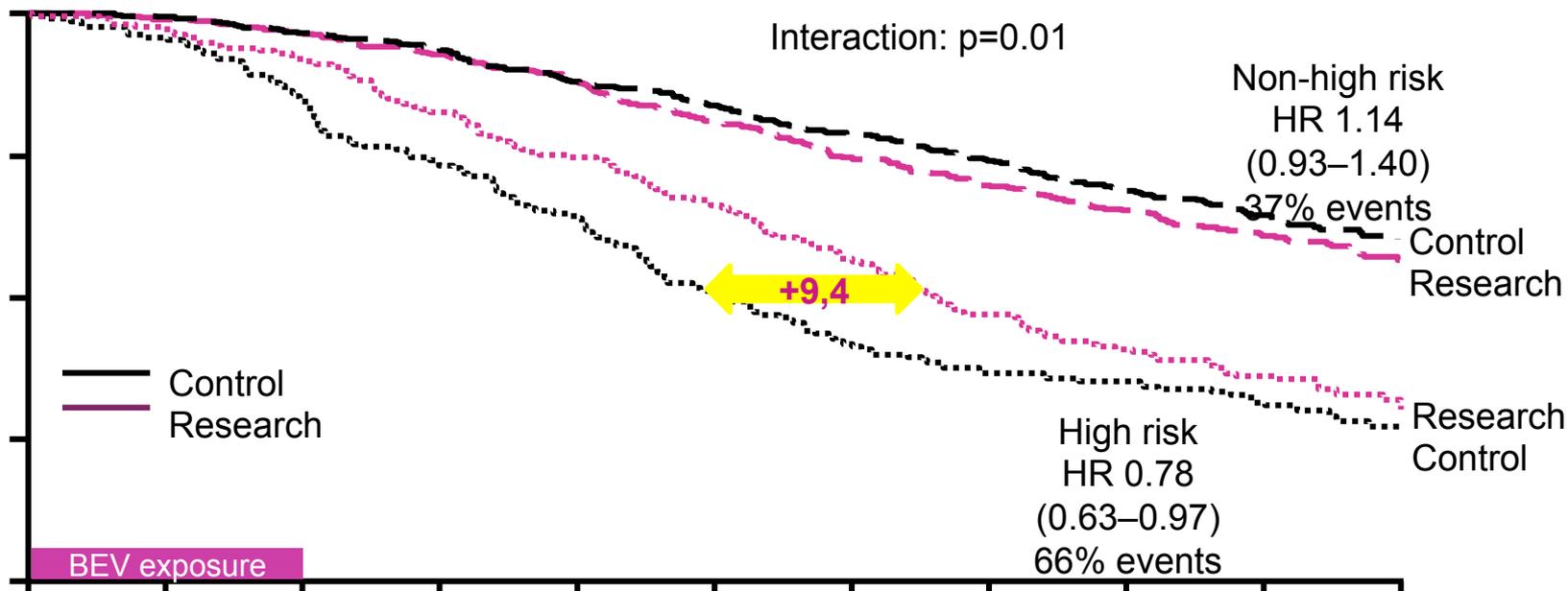
ICON7: Updated PFS



Perren TJ, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-2496.

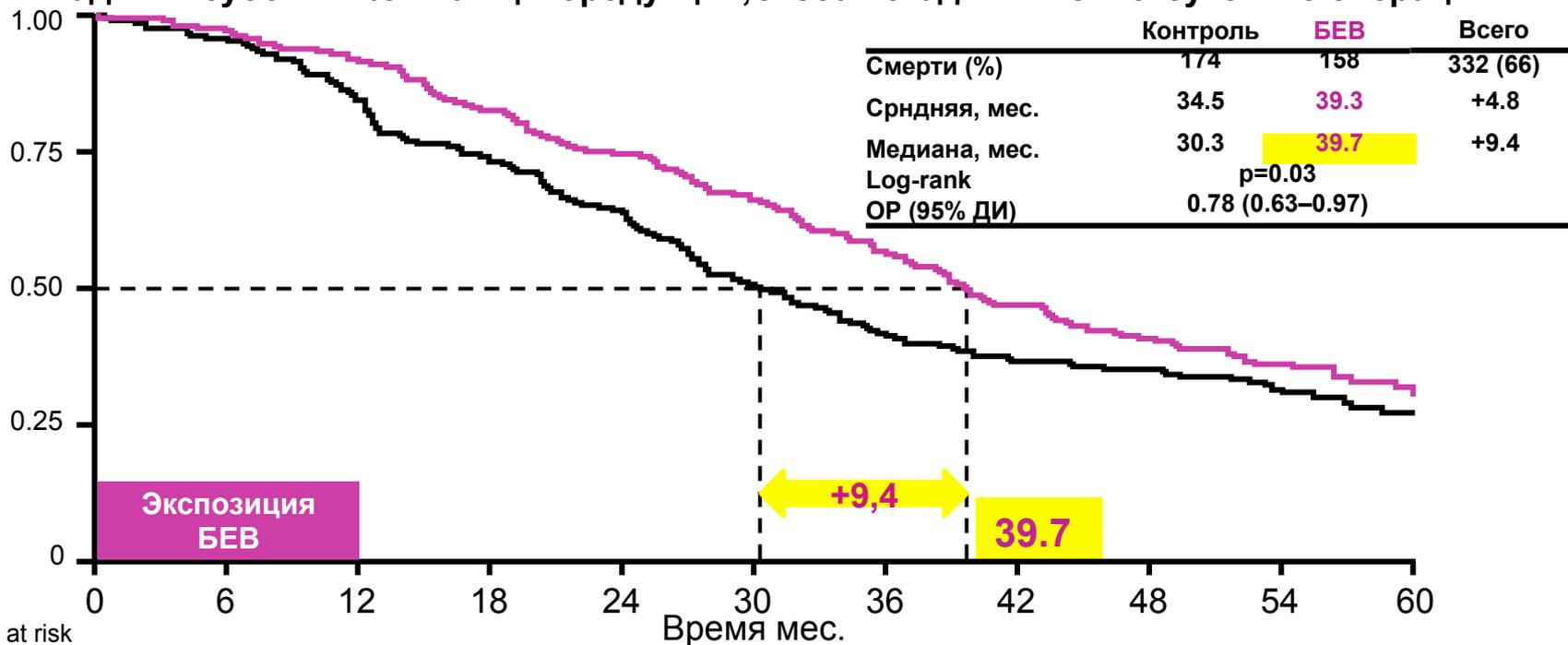
1. Burger RA, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-2483.
2. Perren TJ, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:2484-2496.

ICON7: финальный анализ ОВ по группам риска



ICON7: финальный анализ ОВ (2013) группа высокого риска (n=502)

Стадия III субоптимальная циторедукция, любая стадия IV или отсутствие операции

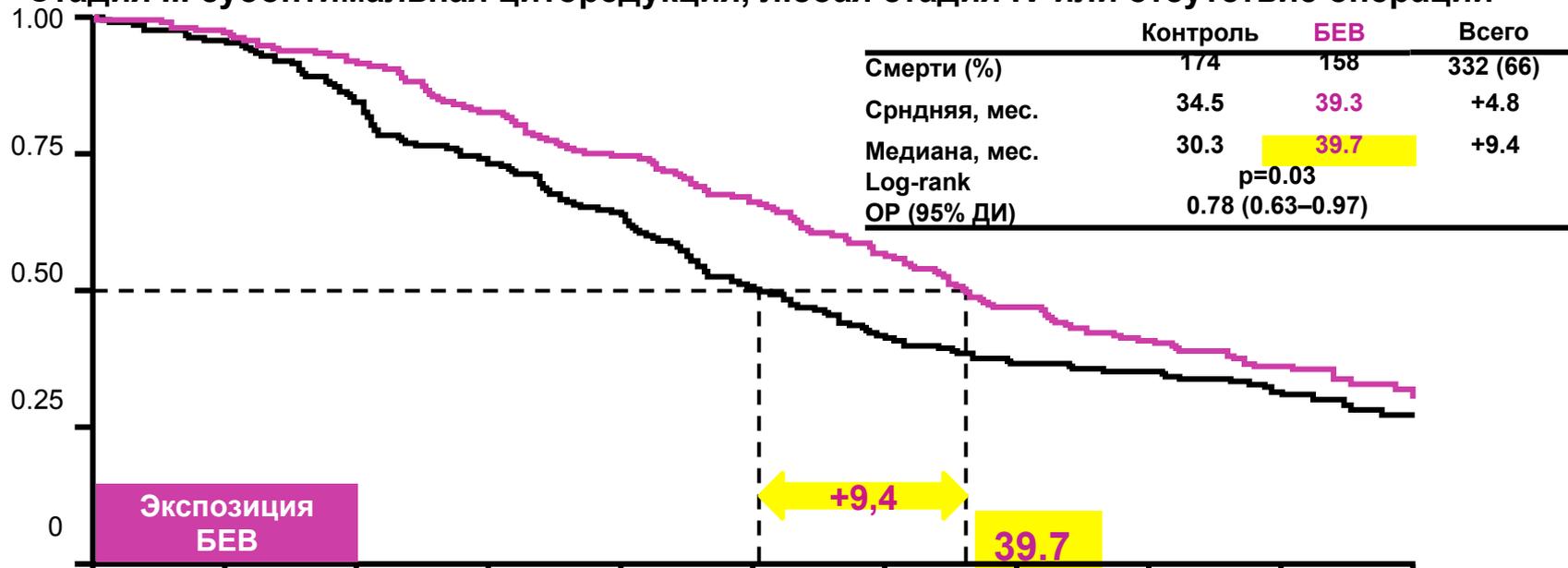


Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Control	254	208	156	101	82	21					
Research	248	224	180	135	95	27					

ICON7: финальный анализ ОВ (2013) группа высокого риска (n=502)

Стадия III субоптимальная циторедукция, любая стадия IV или отсутствие операции



**ICON7: достоверное увеличение ОВ в группе высокого риска
(стадия III и субоптимальная циторедукция, любая стадия IV или без операции)
Медианы ОВ 30,3 мес. vs 39,2 мес**

Поддерживающая терапия
(кроме продолжения бевацизумаба)

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ



Продолжение МХТ паклитакселом после 6 (8) курсов комбинированной ХТ



Перевод на другой препарат

Рутинно не рекомендована

МХТ - монокимиотерапия
ХТ – химиотерапия

Mei L et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9)

РАК ЯИЧНИКОВ: ГЛОБАЛЬНАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ



Агрессивная циторедуктивная хирургия
(предпочтительно первичная циторедукция)



Химиотерапия: производные платины + таксаны



Стандарт инициальной ХТ:

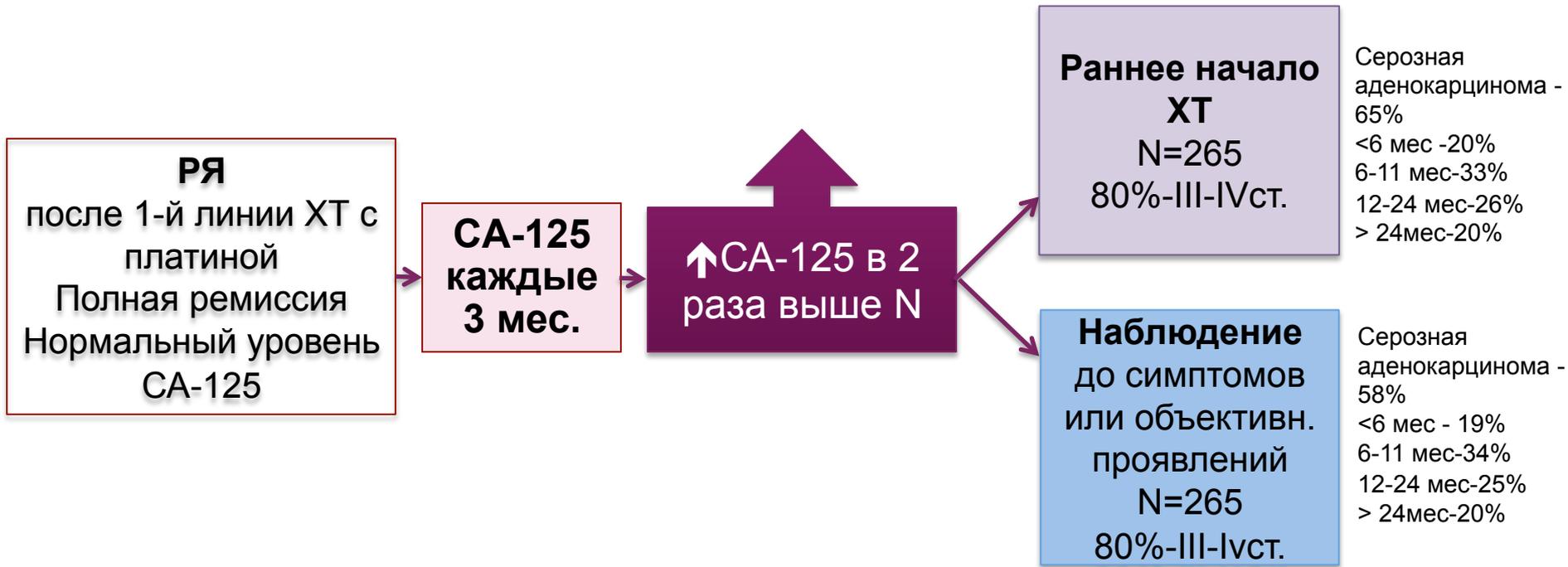
паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 6, каждые 3 нед. 6 циклов



Основания – результаты многочисленных исследований, проведенных в последние 15 лет

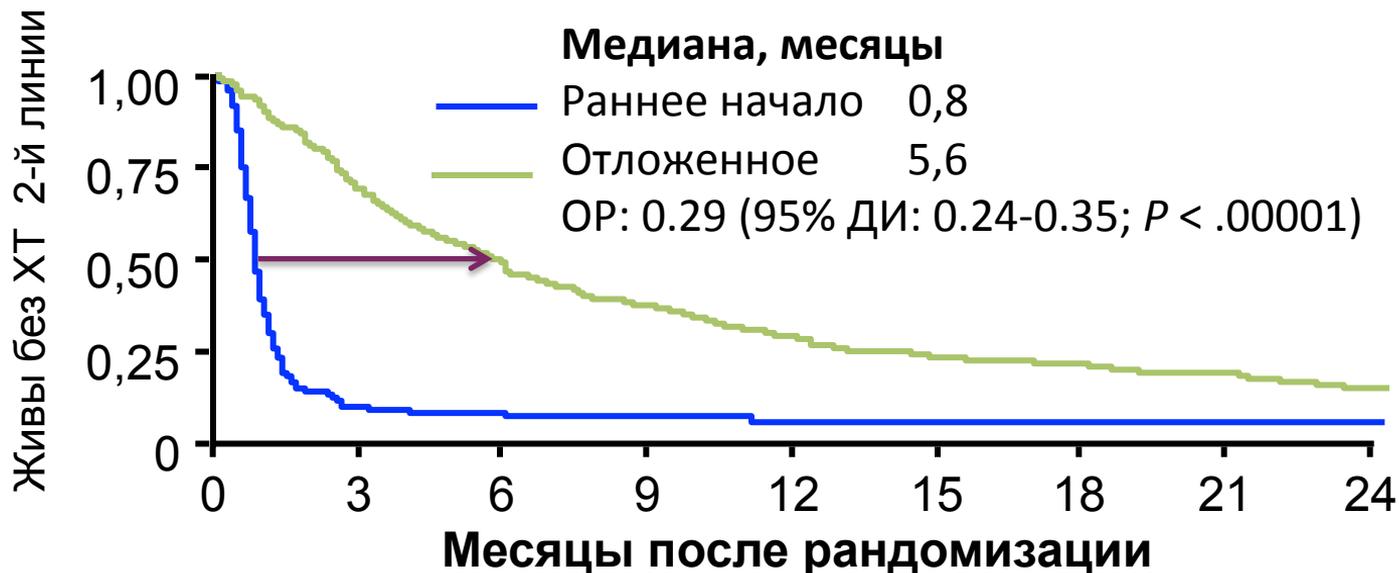
Наблюдение после окончания
первичного лечения: что делать
при росте СА-125?

Начинать лечение по росту маркера или нет? MRC OV05/EORTC 55955: дизайн исследования



Начинать лечение по росту маркера или нет? MRC OV05/EORTC 55955

Время от рандомизации до начала 2-ой линии ХТ



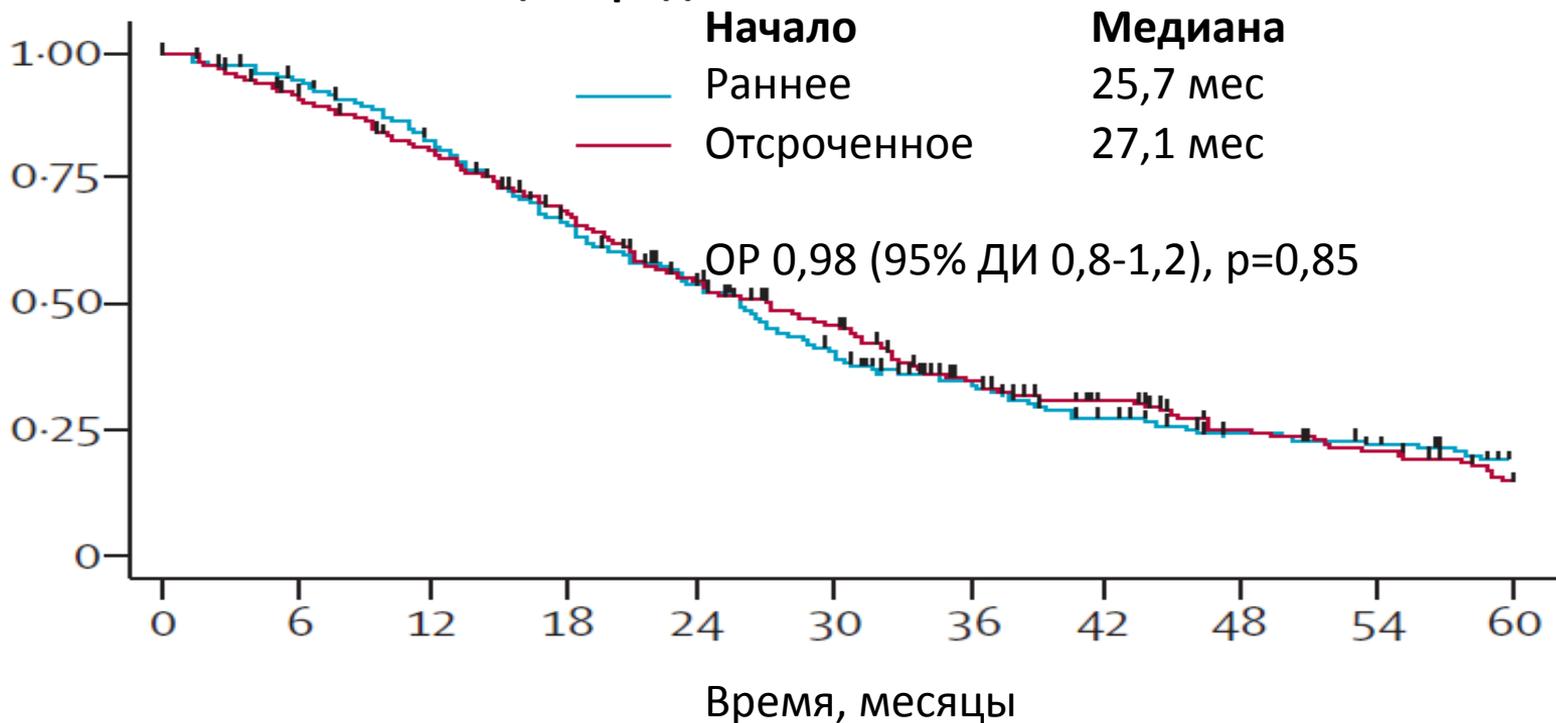
риск, n									
раннее	265	23	16	14	11	11	10	10	9
отложенное	264	177	116	91	69	56	49	42	33

Начинать лечение по росту маркера или нет?

MRC OV05/EORTC 55955: ОВ

Лечение больных с маркерными рецидивами начиналось на 4,8 месяца раньше, чем больных с клиническими симптомами ($p < 0,0001$)

Общая продолжительность жизни

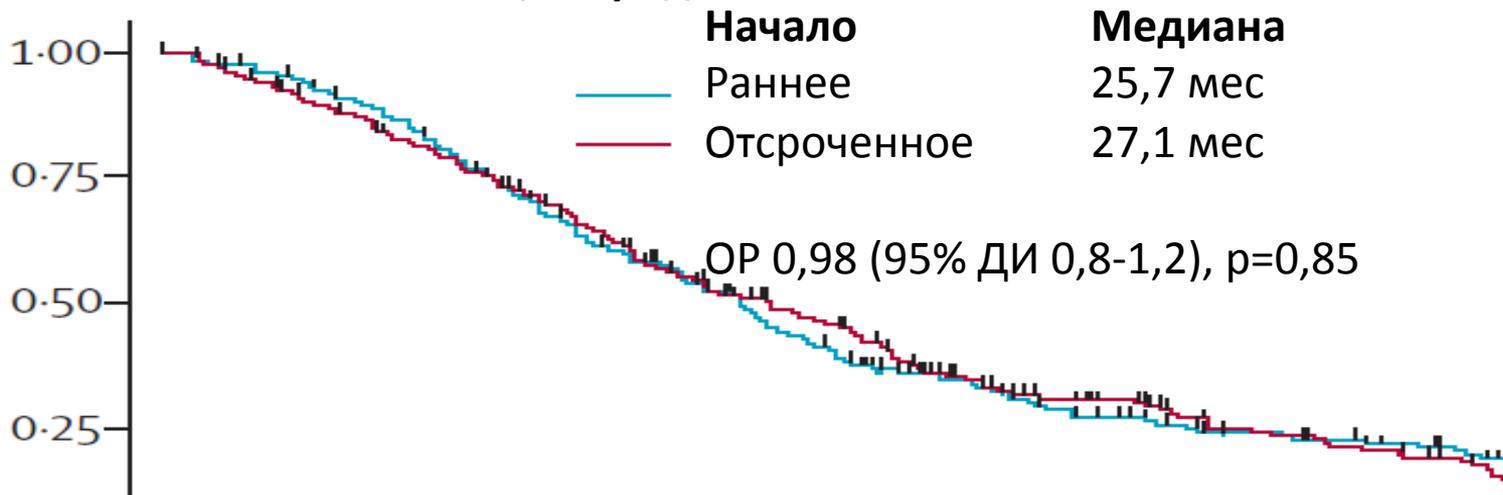


Начинать лечение по росту маркера или нет?

MRC OV05/EORTC 55955: ОВ

Лечение больных с маркерными рецидивами начиналось на 4,8 месяца раньше, чем больных с клиническими симптомами ($p < 0,0001$)

Общая продолжительность жизни



Начинать лечение только при появлении клинических симптомов или объективных проявлений болезни

Время, месяцы

А как лечить рецидивы?

РЕЦИДИВ ПОСЛЕ 1-Й ЛИНИИ ХТ
(ИБП – ИНТЕРВАЛ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ)



Бевацизумаб при платино-чувствительных рецидивах рака яичников

Режим	OCEANS ¹	GOG-213 ²
	Гемцитабин/карбоплатин+/- бевацизумаб	Паклитаксел/карбоплатин+/- бевацизумаб
Выживаемость без прогрессирования, мес. 95% CI P	12.4 vs 8.4 0.484 0.388-0.605 <.0001	13.8 vs 10.4 0.614 0.522-0.722 <.0001
Общая выживаемость, мес. HR CI P	33.6 vs 32.9 0.95 0.77-1.18 .65	42.2 vs 37.3 0.827 0.683-1.005 .056
Частота объективного ответа P	79 vs 57 <.0001	78 vs 56

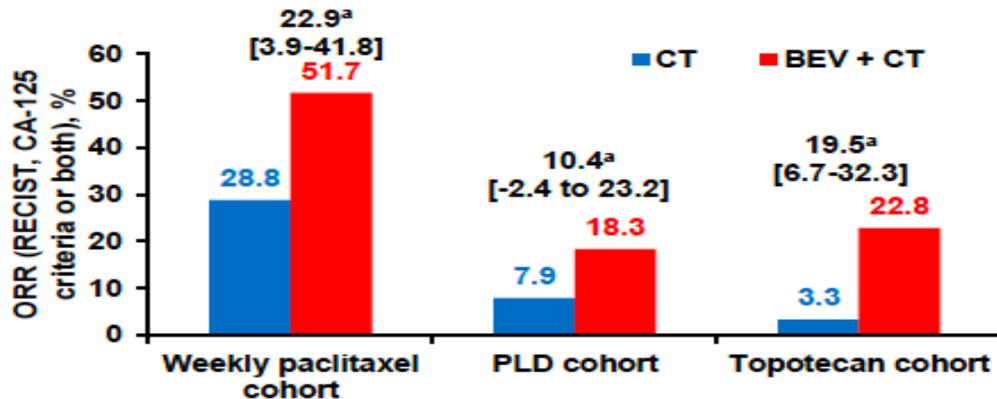
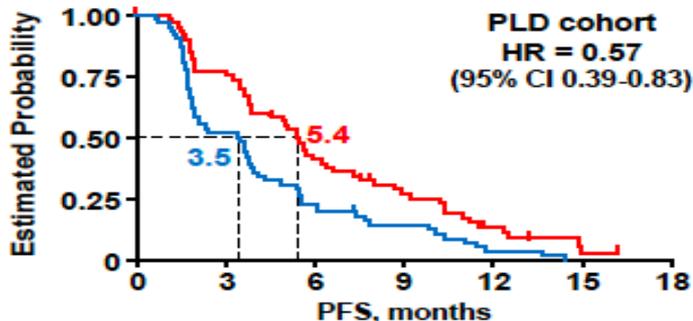
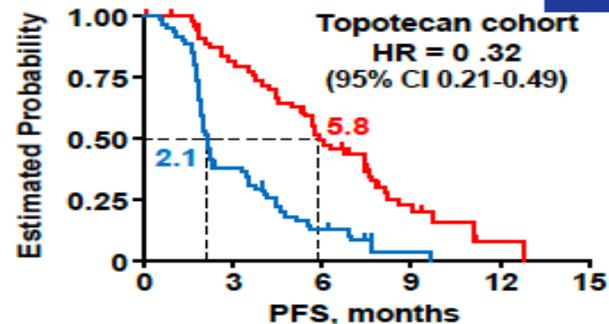
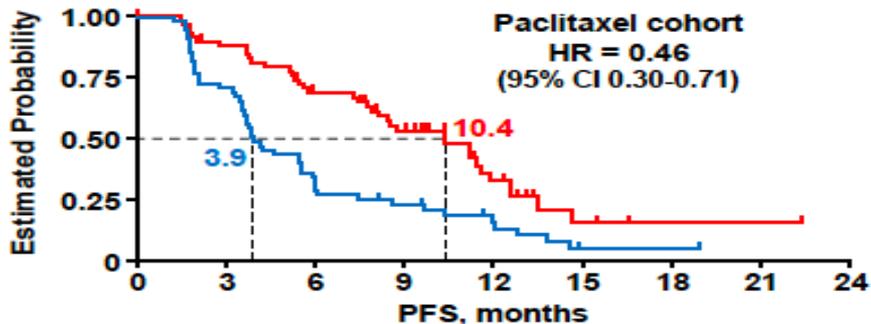
1. Aghajanian C, et al. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10-16.

2. Coleman RL, et al. *Gynecol Oncol*. 2015;167(Suppl 1): Abstract 3.

Платино-резистентные рецидивы РЯ

- ВДП < 6 мес.
- Ожидаемая медиана ОВ < 12 мес.
- Цель терапии
 - качество жизни
 - контроль симптомов
- **Моно ХТ неплатиновыми препаратами:**
 - ПЛД
 - Топотекан
 - Гемцитабин
 - Паклитаксел
- **Добавление бевацизумаба**
- **Возможно повторное назначение платины???**

Бевацизумаб при платино-резистентных рецидивах РЯ – ENGOT-ov/AURELIA (III фаза)



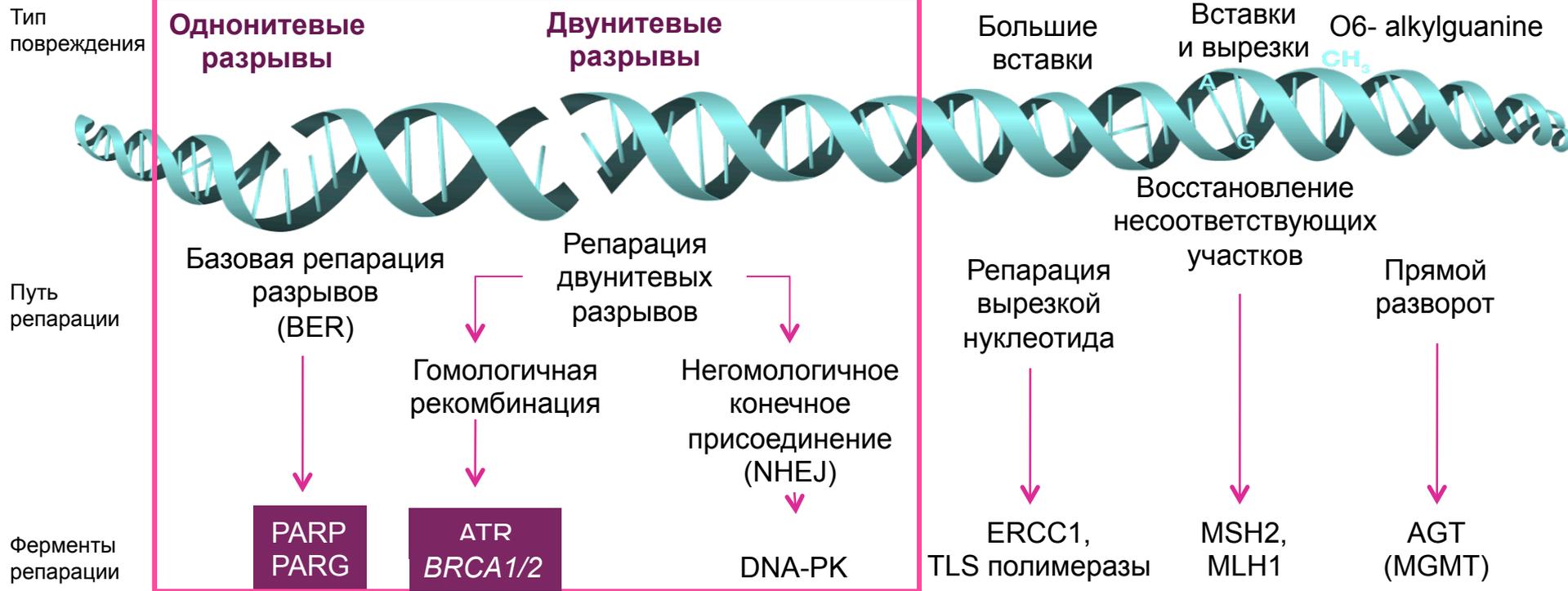
^aDifference in ORR; 95% CI with Hauck–Anderson continuity correction

Poveda AM, et al. *Ann Oncol.* 2012(23);suppl 9: Abstract LLBA26.

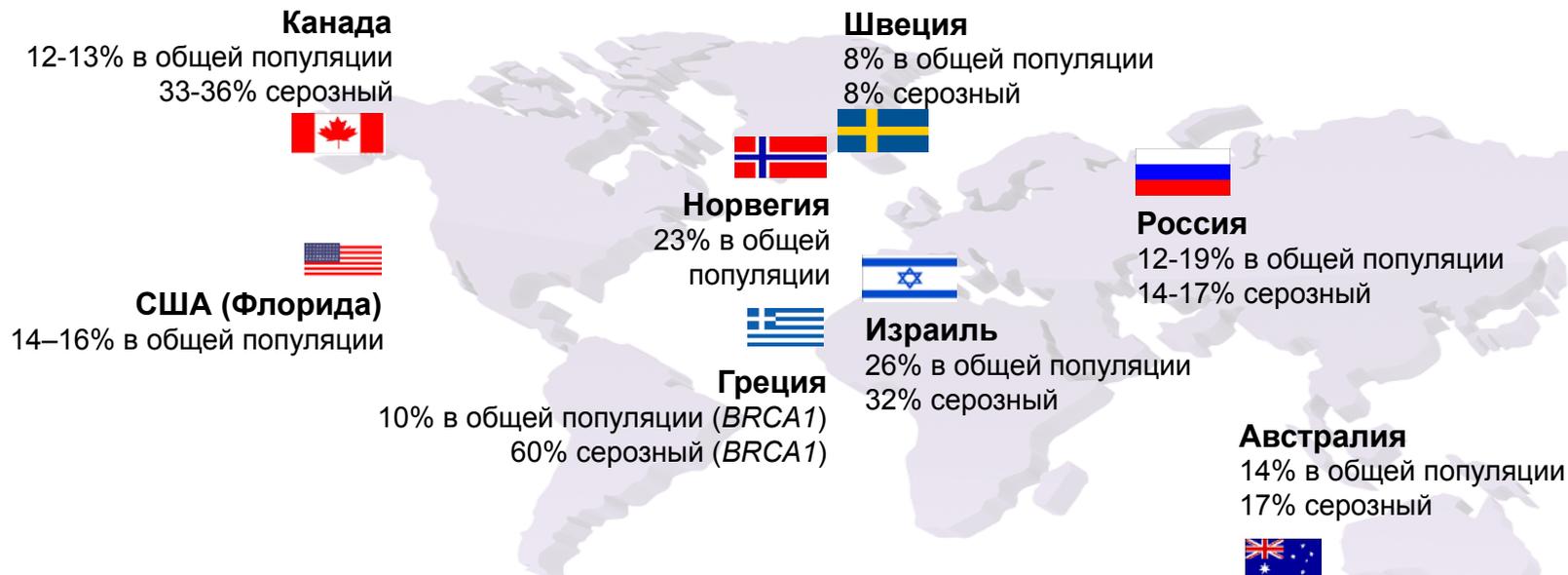
Рак яичников, ассоциированный
с мутациями в генах *BRCA1* и
BRCA2

МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК

10.000–20.000 одонитевых разрывов ДНК происходят каждый день в клетке



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ BRCA МУТАЦИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ БОЛЬНЫХ РЯ



Alsop K, et al. J Clin Oncol 2012;30(21):2654–2663; Hirsh-Yechezkel G, et al. Gynecol Oncol 2003;89(3):494–498; Jacobi CE, et al. Genet Med 2007;9(12):173–179; Malander S, et al. Eur J Cancer 2004;40(3):422–428; Møller P, et al. Eur J Cancer 2007;43(11):1713–1717; Pal T, et al. Cancer 2005;104(12):2807–2816; Risch HA, et al. Am J Hum Genet 2001; 68(3):700–710; Soegaard M, et al. Clin Cancer Res 2008;14(12):3761–3767; Stavropoulou AV, et al. PLoS One 2013;8(3):e58182. Suspitsin E. Hered Cancer Clin Pract 2009 Feb 25;7(1):5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5

СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ СЛОЖЕНИЯ ЭФФЕКТОВ БЛОКИРОВАНИЯ ДВУХ ПУТЕЙ РЕПАРАЦИИ

10.000–20.000 однонитевых разрывов ДНК случаются в клетке ежедневно

Во время репликации невосстановленные однонитевые разрывы на границе заблокированной PARP превращаются в двунитевые разрывы

**Ингибитор PARP
олапариб**



Предотвращение репарации и сохранение на ДНК большого протеинового комплекса, препятствующего репликации

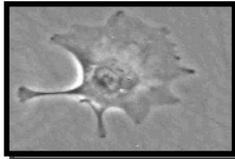
Делящиеся клетки



Комбинация с ДНК-повреждающими агентами (химиотерапия и лучевая)

Нормальная клетка

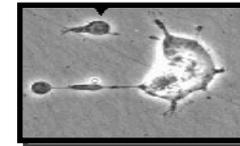
Восстановление с помощью гомологичной рекомбинации (HR)



Выживание

Опухолево-специфическое повреждающее воздействие PARP ингибитора (опосредованная гибель клетки)

Опухолевая клетка с дефектом гомологичной рекомбинации, н-р BRCA1



Нет эффективной репарации

Гибель клетки

Роль *BRCA1/2* тестирования при раке яичников: пациенток с опухолями высокой степени злокачественности следует тестировать на наличие мутаций



ESMO Guidelines – Ovarian Cancer
Treatment Recommendations
eUpdate: 21 September 2016

Patients with high-grade tumors should be tested for a germline *BRCA* mutation. Consideration should be given to testing tumors for a somatic *BRCA* mutation.

Руководство Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по диагностике, лечению и наблюдению больных раком яичников:

У пациенток с опухолями высокой степени злокачественности должно быть проведено тестирование для определения герминальных мутаций *BRCA* и обсуждена возможность определения соматических мутаций *BRCA*

Update to Ledermann JA, et al. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl6):vi24-vi32. and Colombo N, et al. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl7):vii20-vii26. Available at:

www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Non-Epithelial-Ovarian-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations

(ссылка доступна 21.04.2017).

О МУТАЦИЯХ *BRCA1/2*

У ЛЮБОЙ БОЛЬНОЙ РАКОМ ЯИЧНИКОВ МОЖЕТ БЫТЬ ВЫЯВЛЕНА МУТАЦИЯ *BRCA1/2*^{1,2}

ОКОЛО
15%

больных раком
яичников имеют
мутацию *BRCA1/2*³

ОКОЛО
40%

больных раком яичников,
ассоциированного с мутациями
BRCA1/2, может не отмечать случаев
онкологических заболеваний
в своем семейном анамнезе^{1,2}

БОЛЕЕ
70%

пациенток
с *BRCA*-ассоциированным
раком яичников старше 50 лет
на момент постановки диагноза⁴



Проводя молекулярно-генетическое тестирование только молодым пациенткам или пациенткам с онкологическими заболеваниями в семейном анамнезе, **можно не выявить наличие мутаций *BRCA1/2* у большого числа женщин^{5,6}**

1. Aslop, K. et al. 2012. 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. J Clin Oncol. (30)21. 2. Stavropoulou, A.V. et al. 2013. Prevalence of BRCA1 mutations in familial and sporadic Greek ovarian cancer cases. PLOS One. 8(3.) 3. Pal, T. et al. 2005. 3. BRCA1 and BRCA2 Mutations. Account for a Large Proportion of Ovarian Carcinoma Cases. Cancer. 104(12). 4. Song, H. et al. 2014. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. Hum Mol Genet. 23(17) 5. Kurian, A.W. 2010. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. Curr Opin Obstet Gynecol. 22(1). 6. Norquist, B.M. et al. 2013. Characteristics of women with ovarian carcinoma who have BRCA1 and BRCA2 mutations not identified by clinical testing. Gynecol Oncol. 128(3).

Исследование 19: цель и дизайн исследования

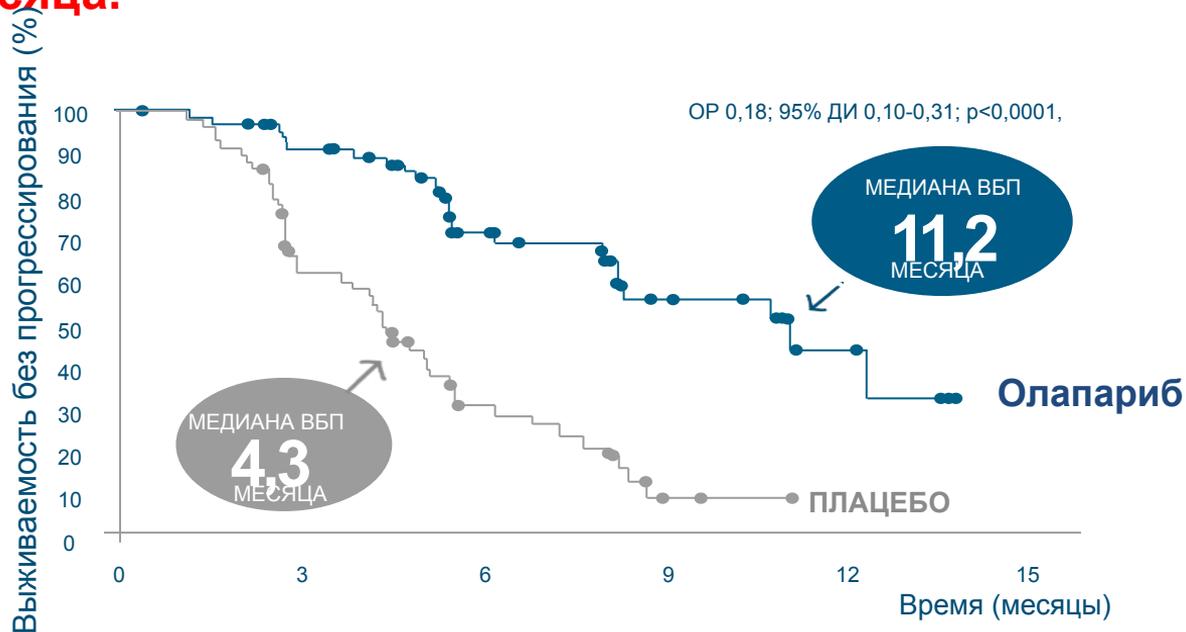
- Оценить эффективность и безопасность олапариба в качестве **поддерживающего лечения** у больных с чувствительным к препаратам платины **серозным** раком яичников **высокой степени злокачественности**
- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, II фаза

Соответствие пациента критериям исследования: **критериях**

- Чувствительный к препаратам платины серозный рак яичников высокой степени злокачественности
- ≥2 предшествующих платиносодержащих режимов
- Последняя химиотерапия: платиносодержащая с эффектом
- Стабильный уровень СА-125 при вступлении в исследование
- Не более 8 недель от прекращения последней химиотерапии
- Рандомизационные и стратификационные факторы:
 - Время до прогрессирования заболевания при предпоследней платиносодержащей терапии
 - Объективный эффект во время последней платиносодержащей терапии



Больные с BRCAm+ раком яичников выигрывают от **поддерживающей терапии ингибиторами PARP при платино-чувствительных рецидивах рака яичников**(исследование 19) – **медиана времени без прогрессирования (ВБП) 11,2 месяца.**



ЛИНПАРЗА	74	59	34	15	5	0
ПЛАЦЕБО	62	35	13	2	0	0

ПРИ ИСКЛЮЧЕНИИ ИЗ АНАЛИЗА ПАЦИЕНТОК, КОТОРЫЕ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ПЛАЦЕБО НАЧАЛИ ПОЛУЧАТЬ PARP-ИНГИБИТОРЫ, НАЗНАЧЕНИЕ ОЛАПАРИБА ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЛО МЕДИАНУ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ НА 8,3 МЕСЯЦА В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО

- На показатели общей выживаемости мог оказать влияние **переход 23% пациентов из группы плацебо на терапию PARP-ингибиторами** после прогрессирования заболевания
- Поданализ с исключением из оценки исследовательских центров, где после прогрессирования на плацебо пациенты получали PARP-ингибитор, показал **значимое увеличение медианы общей выживаемости в группе терапии олапарибом на 8,3 месяца** в сравнении с плацебо и снижение риска смерти на 48 % (34,9 месяца в сравнении с 26,6 месяца, ОР 0,52, 95% ДИ (0,28; 0,97), $p=0,039$)²⁷



Количество пациенток с риском

ОЛАПАРИБ	57	54	52	50	48	46	41	39	38	36	31	28	19	9	6	0	0
ПЛАЦЕБО	40	40	38	32	31	27	23	20	19	17	17	16	12	4	1	0	0

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!