

Досягнення клінічної онкології в 2021 році: прорив у терапії раку яєчника

4 вересня відбулася національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в клінічній онкології в 2021 році: прорив в терапії раку яєчників». На заході обговорювали сучасні підходи до діагностики раку яєчника (РЯ), застосування патоморфологічного та молекулярно-генетичного досліджень, BRCA-тестування, важливість хірургічного втручання з подальшою хіміотерапією (ХТ), а також необхідність індивідуалізованого підходу до ведення кожної хворої з застосуванням таргетної терапії при поширених формах епітеліального РЯ та його рецидивах.



Одним із запрошених спікерів став керівник кафедри медичної онкології, клінічний директор Единбурзького науково-дослідницького центру раку (Cancer Research UK Edinburgh Centre), директор Центру досліджень раку яєчників Ніколи Мюррея (Nicola Murray Centre for Ovarian Cancer Research), професор Charlie Gourley, який представив

доповідь «Еволюція PARP-інгібіторів, сучасна роль та перспективи на майбутнє у лікуванні РЯ».

— Більшість високозлоякісних серозних епітеліальних пухлин яєчника характеризуються наявністю молекулярних аберацій, які призводять до дефекту гомологічної рекомбінації (HRD), що робить їх чутливими до терапії PARP-інгібіторами.

У рандомізованому дослідженні STUDY19 вивчали ефективність застосування олапарибу (Лінпарза) у дозі 400 мг двічі на добу при платиначутливих рецидивах РЯ незалежно від статусу BRCA. Було продемонстровано значне підвищення виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні олапарибу порівняно з плацебо (відносний ризик — ВР — 0,35; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,25-0,49; $p < 0,001$): медіана ВБП склала 8,4 міс у групі олапарибу та 4,8 міс у групі плацебо. Окрім цього, після додаткового розподілу пацієнток залежно від наявності мутації BRCA найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним BRCA-статусом, у яких медіана ВБП склала 11,2 порівняно з 4,3 міс у групі плацебо. Але й у пацієнток без мутації BRCA ризик прогресування захворювання або смерті був нижчим, ніж у групі порівняння (медіана ВБП склала 7,4 проти 5,5 міс; A. Ledermann et al., 2014).

При фінальному аналізі результатів дослідження STUDY19 були виявлені переваги щодо загальної виживаності (ЗВ) у групі олапарибу в загальній популяції попри кросовер (13% пацієнток у групі плацебо надалі отримували PARP-інгібітори). При цьому розбіжність кривих Каплана — Маєра на користь лікування олапарибом стає більш виражена через близько 2,5 року з виходом кривої виживаності в групі хворих, які отримували олапариб, на плато. Дані щодо тривалості виживаності свідчать, що 11% пацієнток відповідають на терапію олапарибом протягом ≥ 6 років незалежно від BRCA-статусу (C. Gourley et al., 2017).

Результати дослідження STUDY19 були підтверджені у дослідженні III фази SOLO-2. Дослідження SOLO-2 включало 295 пацієнток із рецидивуючим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, із підтвердженими соматичними або гермінальними мутаціями BRCA 1/2 та із клінічною повною або частковою відповіддю після завершення останнього курсу ХТ на основі препаратів платини (мінімум 4 цикли), статусом за ECOG 0-1. Протягом 8 тижнів після застосування останньої дози хіміопрепарату пацієнток було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групі олапарибу ($n=196$) 300 мг двічі на добу або плацебо ($n=99$). Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними — ВБП після наступної лінії лікування та ЗВ.

Згідно з результатами дослідження SOLO-2, підтримуюча терапія олапарибом значно подовжила ВБП

за оцінкою дослідника порівняно з плацебо. Так, медіана ВБП у групі олапарибу склала 19,1 міс, у групі плацебо — 5,5 міс (ВР 0,30; 95% ДІ 0,22-0,41; $p < 0,0001$; E. Pujade-Lauraine et al., 2017). Підтримуюча терапія олапарибом також сприяла клінічно значущому збільшенню ЗВ порівняно з плацебо. Так, на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) у 2020 р. були представлені оновлені дані щодо ЗВ у дослідженні SOLO-2. Зокрема, продемонстровано, що застосування олапарибу у пацієнток із платиначутливим рецидивом збільшило медіану ЗВ на 12,9 міс порівняно з плацебо (A. Poveda et al., 2020). Однак 38% хворих у групі плацебо і 10% — олапарибу отримували PARP-інгібітори у наступній лінії. При виключенні цієї когорти пацієнток медіана ЗВ у групі олапарибу збільшилась на 16,3 міс (A. Poveda et al., 2020).

Нещодавно отримано дані первинної оцінки результатів дослідження III фази OPINION, у якому вивчали підтримуючу монотерапію олапарибом у пацієнток із рецидивуючим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, без виявлених гермінальних мутацій BRCA 1/2, котрі отримали ≥ 2 попередні лінії платиновмісної ХТ та досягли клінічної повної або часткової відповіді після завершення останнього курсу ХТ на основі препаратів платини. Олапариб призначали у дозі 300 мг двічі на добу. Пацієнтки продовжували отримувати олапариб до прогресування захворювання або розвитку непереносної токсичності. На момент оцінки даних 2 жовтня 2020 р. медіана ВБП склала 9,2 міс (95% ДІ 7,6-10,9), а в 65,3; 38,5 та 24,3% хворих не було ознак прогресування через 6; 12 та 18 міс лікування відповідно. Окрім цього, після додаткового розподілу пацієнток залежно від наявності соматичних мутацій BRCA та HRD найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним BRCA-статусом, у яких медіана ВБП склала 16,4 (12,8 — не досягнуто) міс, та у підгрупі з позитивним HRD-статусом, включаючи пацієнток із соматичними мутаціями BRCA (медіана ВБП — 11,1 (9,2-14,6) міс).

Таким чином, у дослідженні STUDY19 продемонстровано статистично значуще підвищення ВБП при застосуванні олапарибу у пацієнток із платиначутливим рецидивом серозного РЯ високого ступеня злоякісності. Найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним BRCA-статусом, але й у пацієнток без мутації BRCA ризик прогресування захворювання або смерті був нижчим, ніж у групі порівняння. Результати дослідження STUDY19 були підтверджені у дослідженні SOLO-2. В обох дослідженнях були виявлені переваги щодо ЗВ у групі олапарибу в загальній популяції попри кросовер учасниць. Дослідження із найбільшим періодом спостереження STUDY19 демонструє потенціал до тривалої виживаності без ознак захворювання, а можливо й одужання при рецидивуючому платиначутливому раку яєчника, в тому числі у деяких пацієнток із BRCA-негативним статусом.

Ефективність і безпеку олапарибу як підтримуючої терапії у хворих із вперше діагностованим BRCA-асоційованим РЯ вивчали у дослідженні III фази SOLO-1. У дослідження були включені пацієнтки з вперше діагностованим серозним чи ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності (III-IV стадії за FIGO), раком маткових труб або первинним

перитонеальним раком, наявністю гермінальної чи соматичної мутації BRCA, яким проводили попередню циторедукцію (первинну або інтервальну), та наявністю повної чи часткової відповіді на платиновмісну ХТ. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 в групі олапарибу у дозі 300 мг 2 р/добу та плацебо, достовірних відмінностей за типом і результатами циторедуктивних операцій та кількістю циклів ХТ між групами не було (K. Moore et al., 2018). Лікування проводили до прогресування захворювання. За відсутності ознак прогресування пацієнтки припиняли лікування через 2 роки, а хворі з частковою відповіддю на терапію могли отримувати лікування більше ніж 2 роки. Згідно з оцінкою дослідника, через 3 роки у 60,4% пацієнток у групі олапарибу прогресування хвороби зафіксовано не було, тоді як у групі плацебо цей показник становив 26,9% (ВР 0,30; 95% ДІ 0,23-0,41; $p < 0,001$). Переваги від прийому олапарибу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо відмічали у всіх підгрупах хворих. При оцінюванні часу до другого прогресування (ВБП2; зрілість даних 31%) через 3 роки ознак прогресування не було у 75% пацієнток у групі олапарибу проти 60% у групі плацебо. Медіана ВБП2 склала 41,9 міс у групі плацебо та не була досягнута у групі олапарибу (K. Moore et al., 2018). Згідно з оновленими даними, медіана 5-річної ВБП складала 56,0 міс у групі олапарибу та 13,8 міс у групі плацебо (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,43). У 48% пацієнток, що приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалося рецидиву захворювання протягом 5 років спостереження (S. Banerjee et al., 2020).

Ще одним дослідженням із вивчення ефективності та безпеки олапарибу як підтримуючої терапії після 1-ї лінії ХТ стало рандомізоване дослідження III фази PAOLA1. У це дослідження були включені пацієнтки з серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності (III-IV стадії за FIGO), у яких було досягнуто відповідь на 1-шу лінію ХТ з бевацизумабом. 48% жінок мали HRD-позитивний статус, у 29% виявлена мутація BRCA. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на 2 групи: 1-ша група отримувала олапариб у дозі 300 мг 2 р/добу протягом 24 міс, 2-га група — плацебо. Усі пацієнтки приймали бевацизумаб у дозі 15 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні. Груповий аналіз продемонстрував значну перевагу олапарибу у пацієнток з HRD-позитивним статусом та мутацією BRCA порівняно з плацебо: медіана ВБП становила 37,2 та 17,7 міс відповідно (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,45). Статистично значущий, проте менш виражений ефект від додавання олапарибу порівняно з підтримуючою терапією лише бевацизумабом спостерігали у групі хворих із HRD-позитивним статусом: медіана ВБП дорівнювала 28,1 та 16,6 міс відповідно (ВР 0,43; 95% ДІ 0,28-0,66). У пацієнток з HRD-негативним статусом додавання олапарибу на ВБП істотно не вплинуло.

Отже, застосування олапарибу (Лінпарза) як підтримуючої терапії 1-ї лінії у хворих із вперше діагностованим BRCA-асоційованим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності достовірно покращує ВБП та ВБП2. Безпрецедентні результати 5-річної ВБП

Продовження на стор. 22.

Досягнення клінічної онкології в 2021 році: прорив у терапії раку яєчника

Продовження. Початок на стор. 21.

були отримані у дослідженні SOLO-1. Відсутність розподілу пацієнток у 1-й лінії згідно з критеріями платиновочутливості, вочевидь, не є проблемою. У дослідженні PAOLA1 найкращі результати при застосуванні олапарибу були отримані у пацієнток із мутацією *BRCA*, проте сьогодні остаточно не зрозуміло, чи комбінація олапарибу з бевацизумабом є ефективнішою за монотерапію олапарибом. Окрім цього, виходячи із результатів дослідження PAOLA1, тестування на виявлення HRD є корисним для відбору пацієнток із «диким» типом гена *BRCA*, у яких буде отримана найкраща відповідь на додання олапарибу до бевацизумабу.

Серед побічних ефектів олапарибу переважали шлунково-кишкові розлади, такі як нудота (77,3%) та блювання (40%), загальна слабкість (63,5%) та анемія (38,8%). Побічні прояви ≥ 3 ступеня зустрічались рідко, а найчастішими серед них були анемія (21,5%) та нейтропенія (8,5%; K. Moore et al., 2018). У 3 (1,2%) пацієнток, включених у дослідження SOLO-1, на фоні прийому олапарибу розвинувся мієлодиспластичний синдром/гострий мієлолейкоз. Проте при спостереженні за пацієнтками впродовж 5 років нових випадків мієлодиспластичного синдрому/гострого мієлолейкозу не виявлено. В 1,9% осіб спостерігали розвиток нових первинних злоякісних пухлин та у такої ж кількості хворих — прояви пневмонії (K. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

То коли призначати олапариб — як підтримуючу терапію 1-ї лінії чи при рецидиві РЯ у платиновичувих пацієнток?

Загалом більша кількість хворих на РЯ зможе отримати підтримуючу терапію в 1-й лінії лікування, ніж при першому рецидиві захворювання, коли у частини пацієнток може розвинути резистентність або рефрактерність до препаратів платини. У дослідженні STUDY19 найкращі результати терапії олапарибом отримано у тих пацієнток, у яких досягнута повна відповідь на попередню ХТ ($p < 0,05$). Таким чином, найкращим варіантом є призначення олапарибу в 1-й лінії лікування, що підтверджується кращою ВБП у дослідженні SOLO-1, ніж у дослідженні SOLO-2 при їх непрямому порівнянні. Так, у дослідженні SOLO-1 ВБП у групі олапарибу порівняно із плацебо зросла на 36 міс, а у дослідженні SOLO-2 — лише на 13,6 міс (K. Moore et al., 2018; E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Ще однією проблемою є можливість розвитку резистентності до PARP-інгібіторів. Потенційні механізми резистентності до PARP-інгібіторів можна розділити на три основні групи (J. Mateo et al., 2019):

- 1) ті, що призводять до відновлення гомологічної рекомбінаційної репарації;
- 2) ті, що призводять до пом'якшення реплікаційного стресу зазвичай разом із уповільненим прогресуванням клітинного циклу;
- 3) інші механізми, що не мають прямого відношення до шляху гомологічної рекомбінації або реплікаційного стресу, але які все ще змінюють відповідь на PARP-інгібітори, такі як мутації в *PARP1* або насоси, які сприяють відтоку речовин.

Перспективою найближчого часу є проведення досліджень із вивчення детальніших механізмів резистентності до PARP-інгібіторів і можливих шляхів її подолання.

Наразі тривають дослідження III фази OReO, у якому оцінюватиметься ефективність і безпека підтримуючої повторної терапії олапарибом у пацієнток із рецидивом епітеліального РЯ та прогресуванням після підтримуючої терапії PARP-інгібітором, у котрих досягнута повна або часткова відповідь на платиновмісну ХТ, та дослідження ICON9, у якому порівнюють ефективність підтримуючої терапії олапарибом і цетириганом із монотерапією олапарибом у пацієнток із платиновичувим рецидивом РЯ.

Таким чином, підтримуюча терапія PARP-інгібіторами є значним кроком вперед на шляху до збільшення ВБП та відтермінування потреби у подальшій ХТ. Також вона може сприяти підвищенню частоти повного одужання, проте для отримання остаточних даних необхідні подальші дослідження.



Про персоналізований підхід до 1-ї лінії терапії *BRCA*-асоційованого поширеного РЯ та тривалий контроль захворювання розповіла **головний лікар Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька.**

— Згідно з даними Міжнародного агентства з вивчення раку (IACR), за 2018 р. було встановлено понад 300 тис. нових діагнозів РЯ, близько 60% пацієнток із ними мали запущену стадію раку. Незважаючи на мультимодальну терапію, у більшості пацієнток з РЯ стається рецидив. Так, через 3 роки після закінчення 1-ї лінії терапії у 70% жінок виникає рецидив (A. du Bois et al., 2009; J.A. Ledermann et al., 2013). Встановлено, що 5-річна виживаність пацієнток з уперше встановленим діагнозом поширеного РЯ складає 30-50% (J.A. Ledermann et al., 2013; K.S. Tewari et al., 2019), що зумовлює необхідність якнайшвидше розпочинати належне лікування.

Сьогодні стандартом 1-ї лінії терапії при РЯ є комбінація карбоплатин + паклітаксел за схемою 1 раз на 3 тижні. В оновленому консенсусі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) зазначається, що істотної переваги щотижневої ХТ над стандартним 3-тижневим режимом немає (N. Colombo et al., 2019). Про це свідчить відсутність істотного покращення ВБП та ЗВ при фінальному оцінюванні результатів дослідження ICON8 (A.R. Clamp et al., 2019).

На ефективність наступних ліній ХТ при РЯ впливає тривалість безплатинового періоду. Так, що коротший інтервал між попередньою та наступною лініями терапії, то нижчі рівень загальної відповіді, ВБП і ЗВ (E. Pujade-Lauraine et al., 2010). Внутрішньочеревна ХТ та інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна ХТ (HIPEC) не є стандартами 1-ї лінії лікування, проте можуть застосовуватись в окремих випадках.

Необхідність підтримуючої терапії була доведена у рандомізованому клінічному дослідженні Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC), дослідженні Групи онкологічної гінекології (GOG-218) та у дослідженні SOLO-1, у яких медіана ВБП склала 12,0; 10,3 та 13,8 міс відповідно у пацієнток, у яких застосовували стандартні методи лікування — циторедуктивну операцію та хіміотерапію (I. Vergote et al., 2010; R.A. Burger et al., 2011; K. Moore et al., 2018).

Отже, основним завданням підтримуючої терапії є продовження ремісії за допомогою препаратів, специфічна дія яких спрямована на знищення залишкових пухлинних клітин (V. Gogineni et al., 2021). Адже навіть у 66% пацієнток, у яких відсутні видимі прояви пухлинного процесу після первинної циторедукції, виявляються залишкові пухлинні клітини (K.H. Eng et al., 2015; S. Narod, 2016). Лікування мінімальної резидуальної хвороби дозволить досягти тривалого контролю захворювання, може значно покращити результати та навіть сприяти одужанню.

У дослідженні SOLO-1 первинна циторедукція була проведена у 62% пацієнток у групі олапарибу та майже у 65% хворих у групі плацебо (K. Moore et al., 2018). У 48% пацієнток, котрі приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалось рецидивів протягом понад 4,5 року спостереження. При цьому через 1 рік підтримуючої терапії майже у 50% пацієнток у групі

плацебо виявлено прогресування хвороби порівняно з 12% у групі олапарибу. Ефективність олапарибу порівняно з плацебо була продемонстрована за всіма вторинними кінцевими точками (медіаною часу до першої подальшої лінії терапії/смерті, медіаною ВБП2, медіаною часу до другої лінії подальшої терапії/смерті; S. Banerjee et al., 2020).

Варто зауважити, що більшість побічних явищ, які виникали при прийомі олапарибу, були керовані шляхом призупинення терапії й модифікації дози без подальшої потреби у повній відміні лікування. Тільки 11,5% хворих у групі олапарибу припинили лікування через побічні явища. Найчастішими побічними явищами, що потребували повної відміни препарату (K. Moore et al., 2018), були нудота (2,3%) й анемія (2,3%). Клінічно значущих відмінностей у якості життя, пов'язаній зі здоров'ям, між групами олапарибу та плацебо не виявлено (N. Colombo et al., 2019).

Таким чином, у дослідженні SOLO-1 терапія олапарибом (Лінпарза) забезпечила статистично значуще продовження ВБП порівняно із плацебо: медіана ВБП у групі олапарибу сягала 56 міс, у 88% пацієнток у групі олапарибу ознак прогресування захворювання не спостерігали впродовж року, а у 48% — впродовж 5 років. Через 48 міс після рандомізації у 60% пацієнток групи олапарибу не було другого рецидиву (S. Banerjee et al., 2020). Медіана ВБП2 у групі олапарибу досягнута не була, що свідчить на користь застосування олапарибу (Лінпарза) у 1-й лінії (ВР 0,46; 95% ДІ 0,34-0,63; K. Moore et al., 2018).



Із доповіддю «РЯ з мутаціями *BRCA*: пошук нових терапевтичних можливостей на першому етапі лікування. Клінічний випадок» виступила **онкогінеколог медичного центру Mediland (м. Київ) Ліна Миколаївна Гірагосова.**

— Основною метою лікування пацієнток із вперше виявленим поширеним РЯ є максимальне продовження періоду ремісії (J.A. Ledermann et al., 2018). Як відомо, після кожного рецидиву медіана ВБП скорочується, а платиновичуві рецидиви змінюються на платиноворезистентні. Так, якщо після 1-ї лінії лікування РЯ медіана ВБП складає приблизно 18,2 міс, то після 5-6-ї лінії вона зменшується до 4,4 та 4,1 міс відповідно (L.C. Hanks et al., 2012). Коли розвивається рецидив РЯ, одужання стає неможливим, тому для досягнення найкращого ефекту лікування поширеного РЯ необхідна оптимізація 1-ї лінії терапії.

Ведення пацієнток із поширеним епітеліальним РЯ високого ступеня злоякісності (II-IV стадії) розпочинається зі встановлення діагнозу, визначення стадії захворювання, гістотипу пухлини та проведення тестування на виявлення мутацій *BRCA*. Стандартом лікування поширеного РЯ є первинна (upfront debulking) чи інтервальна циторедуктивна хірургічна операція. При цьому головною метою хірургічного втручання та найважливішим прогностичним фактором у пацієнток із поширеним РЯ є повна резекція пухлини при первинній циторедукції (ESMO, 2018). Наступним етапом є проведення системної ХТ, загальноприйнятим стандартом якої при РЯ вважається застосування комбінації таксанів і препаратів платини.

Механізм дії платиновмісної ХТ полягає у хімічному пошкодженні ДНК та порушенні її функцій. Так, платинова зшивка блокує розплітання й подвоєння ланцюгів ДНК, що призводить до блокування клітинного циклу та загибелі клітини. Для продовження періоду ремісії чи запобігання та відстрочення розвитку рецидиву РЯ призначають підтримуючу терапію PARP-інгібіторами, зокрема олапарибом, та антиангіогенними препаратами.

Олапариб (Лінпарза) — потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який блокує ефективну репарацію одноланцюгових розривів ДНК і призводить до загибелі клітин пухлини. Поєднання препаратів платини та PARP-інгібіторів зумовлене їх взаємодоповнюючою дією

у досягненні головної мети — незворотного порушення структури ДНК та загибелі злоякісної клітини.

Порівняно з плацебо олапариб як підтримуюча терапія продовжує ВБП незалежно від результатів операції, що було продемонстровано у дослідженні SOLO-1 (К. Moore et al., 2018). Так, у групі олапарибу медіана ВБП у пацієток, яким було проведено повну циторедукцію, досягнута не була, а у хворих, котрі приймали плацебо, складала 15,3 міс (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,46), тоді як за наявності залишкової пухлини медіана ВБП в осіб, які приймали олапариб, становила 29,4 міс, а у групі плацебо — 11,3 міс (ВР 0,44; 95% ДІ 0,25-0,77). Медіана ВБП у хворих із III стадією РЯ, які приймали олапариб після первинної циторедукції без залишкової пухлини, досягнута не була, а у групі плацебо вона складала 21,9 міс (ВР 0,32; 95% ДІ 0,20-0,51; С.А. Mathews et al., 2019; А. Gonzalez-Martin et al., 2017, 2018). Підтримуюча терапія олапарибом у 1-й лінії сприяє 3-разовому збільшенню безрецидивного періоду у пацієток із вперше діагностованим поширеним РЯ з мутацією *BRCA* (L.C. Hanks et al., 2012; S. Banerjee et al., 2020).

Яким критеріям повинна відповідати пацієтка із поширеним РЯ, щоб отримати найбільшу перевагу від терапії олапарибом у 1-й лінії? Перш за все — це наявність серозного епітеліального РЯ високого ступеня злоякісності із підтвердженими соматичними або гермінальними мутаціями *BRCA1/2* після виконання повної чи оптимальної циторедукції, із клінічною повною або частковою відповіддю після завершення 1-ї лінії ХТ на основі препаратів платини. У дослідженні SOLO-1 олапариб знижував ризик прогресування чи смерті на 67% порівняно із плацебо (ВР 0,33). Медіана ВБП складала 56,0 міс у групі олапарибу проти 13,8 міс у групі плацебо, а у 48% пацієток, котрі приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалось рецидивів протягом 5 років спостереження (К. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

Клінічний випадок

Пацієнтка, 59 років, звернулася до гінеколога 5 березня 2018 р. зі скаргами на біль у гіпогастральній ділянці.

Анамнез: біль у гіпогастральній ділянці вперше виник у грудні 2017 р. Спадковість не обтяжена, онкологічних захворювань у родичів не було.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. Під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД) була візуалізована пухлина лівого яєчника. Рівень СА-125 — 1233 ОД/мл. На комп'ютерній томографії (КТ) органів грудної, черевної порожнини і малого таза виявлено ознаки лівобічного ексудативного плевриту, неопластичного процесу в яєчниках, асцит та ознаки канцероматозу. Виконана діагностична лапароскопія із біопсією пухлини та отримано гістологічний висновок: серозна цистаденокарцинома яєчників високого ступеня злоякісності G3. Пацієнтці було проведено тонкоігольову аспіраційну біопсію під контролем УЗД з аспірацією плеврального випоту зліва. При цитологічному дослідженні плеврального випоту були виявлені клітини аденокарциноми. 14 березня 2018 р. під час молекулярного тестування визначено мутацію у гені *BRCA1-5382insC*.

Діагноз: серозна цистаденокарцинома яєчників високого ступеня злоякісності G3; cTIV N0M1 (mts плеврит зліва), gr4c клінічна група 2.

Лікування. З 15 березня по 20 травня 2018 р. проведено 3 цикли неоад'ювантної поліхіміотерапії за схемою TaxolCarbo, за результатами якої на КТ органів грудної, черевної порожнини і малого таза 10 червня 2018 р. спостерігали ознаки неопластичного процесу в яєчниках з позитивною динамікою, зменшення розмірів первинної пухлини, асцит, плевриту та ознак канцероматозу. Рівень СА-125 становив 12,98 ОД/мл.

14 червня 2018 р. проведено інтервальну оптимальну циторедуктивну гістеректомію 1 типу, оментектомію, перитонеумектомію таза. Гістологічно — серозна цистаденокарцинома яєчників з некрозами, високого ступеня злоякісності, з проростанням

у стінку лівої маткової труби, метастазами у чепець та mts вогнищами у черевній порожнині. З 22 червня по 24 серпня 2018 р. проведено 4 цикли ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою TaxolCarbo; 13 вересня 2018 р. на КТ ознак пухлинного процесу виявлено не було, а рівень СА-125 становив 13,97 ОД/мл.

Від 5 жовтня 2018 р. пацієнтка отримує підтримуючу терапію олапарибом у капсулах по 400 мг 2 р/добу. Серед побічних ефектів відмічає слабкість 1 ступеня та нудоту 1 ступеня. Гематологічні показники та рівень СА-125 в межах норми. Під час проведення останньої КТ 26 липня 2021 р. даних, які вказували б на прогресування чи рецидив хвороби, не виявлено. Рівень СА-125 — 4,8 ОД/мл.

Таким чином, згідно з результатами дослідження SOLO-1, перевага від підтримуючої терапії олапарибом зберігалась і після її припинення. ВБП у групі олапарибу складала 56,0 міс, а медіана тривалості лікування — 25 міс. Понад 50% пацієток, у яких на момент включення не було залишкової пухлини, не мають ознак прогресування впродовж 5 років. Отримані результати надають додаткові докази на користь підтримуючої терапії олапарибом (Лінпарза) у пацієток із вперше діагностованим *BRCA*-асоційованим РЯ як стандартної схеми лікування, а також свідчать про можливість тривалої ремісії або навіть одужання в окремих пацієток.



Чи впливають результати дослідження SOLO-1 на клінічну практику? На це питання дав відповідь завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

— Як у клінічній практиці можуть застосовуватися результати дослідження SOLO-1? Проілюструємо це за допомогою клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 65 років, звернулася зі скаргами на здуття живота та задишку.

Анамнез: хворіє на гіпертонічну хворобу 10 років.

Клінічний огляд: здуття живота, пухлинне утворення в порожнині малого таза, вузлуватість у прямокишково-матковій заглибині.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. Рівень СА-125 — 4876 ОД/мл. На КТ — гетерогенні білатеральні пухлинні утворення в ділянці придатків матки, асцит і дифузний канцероматоз. Під час молекулярного тестування виявлено гермінальну мутацію *BRCA2*.

Лікування. Проведено первинну циторедукцію (діаметр залишкової пухлини 2 см). Призначено 6 курсів платиновмісної ХТ (карбоплатин + паклітаксел), отримано повну відповідь.

Після досягнення пацієнткою ремісії або відповіді на платиновмісну ХТ рекомендоване призначення підтримуючої терапії. Із цією метою можна використати інгібітор ангіогенезу бевацизумаб або PARP-інгібітор олапариб. Бевацизумаб — моноклональне антитіло, інгібітор ангіогенезу. Бевацизумаб безпосередньо зв'язується з судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), блокує його зв'язування з рецепторами Flt1 (VEGFR1) і KDR (VEGFR2) на поверхні ендотеліальних клітин судин і таким чином пригнічує неоангіогенез. Олапариб — потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст деяких пухлинних клітин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні в режимі монотерапії або в комбінації з традиційними хіміопрепаратами. Як відомо, PARP необхідні для ефективної репарації одноланцюгових розривів ДНК.

Залежно від того, чи використовувався агент, що застосовується як підтримуюча терапія, у попередніх схемах ХТ, її можна класифікувати як перехід або продовження. Підтримуюча терапія PARP-інгібітором (Лінпарза) рекомендується як пролонговане лікування, що призначається після досягнення пацієнткою відповіді або ремісії після платиновмісної ХТ, тобто за схемою переходу.

Варто звернути увагу на деякі відмінності щодо підрахунку ВБП у дослідженнях із бевацизумабом та олапарибом як підтримуючою терапією РЯ. Так, у дослідженнях із бевацизумабом рандомізація пацієток відбувалась перед ХТ, а застосування бевацизумабу починали разом із ХТ. Натомість у дослідженнях із олапарибом рандомізація пацієток та підрахунок ВБП розпочинались після завершення ХТ.

Застосування бевацизумабу у підтримуючій терапії дозволяє достовірно продовжити медіану ВБП у хворих без мутацій *BRCA* до 15,7 міс порівняно із 10,6 міс у групі плацебо, що було продемонстровано у рандомізованому дослідженні III фази GOG-0218. Проте у пацієток із *BRCA*-позитивним статусом додавання бевацизумабу тільки номінально покращувало ВБП. Так, медіана ВБП у цій групі складала 19,6 міс для бевацизумабу проти 15,4 міс для плацебо (ВР 0,95; 95% ДІ 0,71-1,26), але результат був статистично недостовірним (B. Norquist et al., 2018).

Результати багатоцентрового рандомізованого дослідження III фази ICON7 показали, що додавання бевацизумабу до ХТ і продовження його прийому в підтримуючому режимі не мають статистично значущого впливу на медіану ВБП і 3В у загальній групі пацієток з поширеним РЯ порівняно лише з ХТ. Проте таке покращення відмічається у групі пацієток високого ризику (III стадія з субоптимальною циторедукцією (>1 см), неоперабельні пацієнтки з III або IV стадією), у якій додавання бевацизумабу статистично значуще покращує медіану ВБП на 5,5 міс порівняно лише з ХТ (А.М. Oza et al., 2015).

Найбільш поширеними побічними реакціями на введення бевацизумабу були нейтропенія ≥ 4 ступеня, що розвивалась у 63,5% пацієток, біль ≥ 2 ступеня — у 47% та гіпертензія ≥ 2 ступеня — у 23% (B. Norquist et al., 2018).

При застосуванні олапарибу найчастіше виникають втома та анемія, невиражена нудота та блювання.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, олапариб у дозі 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 р/добу можна призначати як підтримуючу терапію пацієнткам з ендометріюїдним чи серозним РЯ II-IV стадії, при наявності гермінальної чи соматичної *BRCA*-мутації з повною або частковою відповіддю на лікування препаратами платини. Рекомендовано продовжувати терапію протягом 2 років або до прогресування захворювання чи розвитку непереносної токсичності у 1-й лінії лікування.

У настановах ESMO зазначається, що тестування на наявність *BRCA*-мутацій рекомендоване всім пацієнткам із РЯ високого ступеня злоякісності. Пацієнтки з *BRCA*-мутацією та повною або частковою відповіддю на платиновмісну ХТ у 1-й лінії повинні отримувати підтримуюче лікування PARP-інгібітором впродовж 2 (олапариб) або 3 (нірапариб) років. Комбінацію олапарибу та бевацизумабу слід використовувати, коли бевацизумаб додається до 1-ї лінії ХТ, хоча не зрозуміло, чи забезпечує це кращі результати порівняно із застосуванням лише плацебо.

Таким чином, визначення гермінальної чи соматичної мутації *BRCA* у пацієток з уперше діагностованим поширеним РЯ є критичним, оскільки її наявність змінює підходи до лікування таких хворих. Включення олапарибу (Лінпарза) до схеми лікування значно збільшує ВБП у хворих із вперше діагностованим *BRCA*-асоційованим поширеним РЯ порівняно із плацебо незалежно від результатів операції, а профіль безпеки та переносимості дозволяє пацієнткам тривалий час продовжувати підтримуючу монотерапію олапарибом (Лінпарза).

Підготувала **Ольга Нестеровська**



МОЖЛИВІСТЬ

МРІЯТИ

ЛІНПАРЗА — єдиний* PARP-інгібітор, схвалений в Україні до застосування в якості підтримуючої монотерапії **ВПЕРШЕ** виявленого поширеного раку яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 у разі відповіді пухлини на **ПЕРШУ ЛІНІЮ** платиновмісної хіміотерапії^{1,2}

Призначення препарату **ЛІНПАРЗА** дозволяє досягти тривалої ремісії: **КОЖНА ДРУГА ПАЦІЄНТКА** з вперше виявленим поширеним раком яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 **МОЖЕ ЖИТИ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ БІЛЬШЕ ніж 4,5 років**²

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олапарибу. **Фармакологічні властивості.** Лінпарза — це потужний інгібітор полі (АДФ-рибози)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних пухлинних клітин *in vitro* і ріст пухлини *in vivo* у разі застосування окремо або в комбінації з традиційними препаратами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім'юпередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Протипоказання.** Підвищена гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю під час лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічна дія.** Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими у клінічних дослідженнях на тлі монотерапії олапарибом (≥ 10% пацієнтів), були нудота, блювота, діарея, диспепсія, втомлюваність, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфопенія, збільшення середнього об'єму еритроцитів і підвищення рівня креатиніну. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Лінпарза — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Пацієнтки з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком фаллопійових труб чи первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини, повинні починати лікування препаратом Лінпарза не пізніше ніж через 8 тижнів після прийому препарату платини востаннє. Застосування препарату рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза препарату Лінпарза, рекомендована для монотерапії, не підходить для застосування в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 56 таблеток вкритих плівковою оболонкою. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02 Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

PARP — полі (АДФ-рибоза)-полімерази; BRCA — мутація гена BRCA

* станом на травень 2021

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 2. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх. Тел. 391 52 82, факс 391 52 81.