

Рак грудної залози: інновації заради життя. Частина 2

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28823

Нагадаємо, що 3 червня відбувся один з перших після початку повномасштабного вторгнення росії в Україну вебінар, присвячений проблемам застосування інноваційних підходів до лікування пацієнтів з раком грудної залози. У заході взяли участь авторитетні вітчизняні спеціалісти в галузі онкології, хірургії та генетики. Друга частина вебінару була присвячена розгляду нових рекомендацій щодо терапії при метастатичному раку грудної залози Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) та особливостям профілів ефективності та безпеки різних PARP-інгібіторів у пацієнтів з метастатичним раком грудної залози та гермінальними мутаціям BRCA1/2.

Ключові слова: BRCA; PARP-інгібітори; олапариб; талазопариб; OlupriAD; EMBRACA.



Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, завідувач відділення хіміотерапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», представив до уваги учасників вебінару доповідь, присвячену новим рекомендаціям Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical

Oncology — ESMO) щодо лікування пацієнтів з метастатичним раком грудної залози (mPGЗ). Рекомендації щодо вибору того чи іншого терапевтичного методу ґрунтуються на різних шкалах під час розрахунку показників, за якими враховується низка параметрів, що відображають різні аспекти ефективності лікування. Тож, під час вибору методу лікування рекомендується використовувати об'єктивні шкали, такі як Шкала ступеня покращення клінічних показників ESMO (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale — ESMO-MCBS) або Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO), щоб оцінити реальні переваги нового методу лікування та допомогти визначити пріоритети у фінансуванні, особливо у країнах з обмеженими ресурсами. У 2015 р. ESMO представило Шкалу ступеня покращення клінічних показників, щоб полегшити процес прийняття рішень щодо цінності методів лікування пацієнтів з раком, сприяти доступності та зменшити несправедливість щодо доступу до високоефективних методів терапії для таких хворих. Шкала враховує:

- загальну виживаність (ЗВ);
- виживаність без прогресування;
- виживаність без ознак захворювання;
- відношення ризиків (hazard ratio — HR);
- частоту відповіді;
- якість життя;
- прогноз стану та токсичність.

Найвищі оцінки ESMO-MCBS у лікувальних умовах — це А і В, а в паліативних — 5 і 4, що вказує на значну величину клінічної користі.

Доповідач навів приклад оцінки за шкалою ESMO-MCBS v1.1 (таблиця).

Оцінку слід підвищити на 1 бал, якщо доведено підвищення якості життя та/або токсичність нижче 3–4-го ступеня, що впливає на щоденне самопочуття. Якщо на кривій виживаності є довгострокове плато, і перевага ЗВ продовжує спостерігатися протягом 7 років, то оцінюють за формою терапії з потенціалом виліковування (наприклад ад'ювантна) і ставлять обидві оцінки (тобто А/4).

Таблиця. Приклад оцінки за шкалою ESMO-MCBS v1.1

	Якщо медіана ЗВ при стандартному лікуванні	
	>12 і <24 міс	>24 міс
Оцінка 4	HR ≤0,70 ТА покращення ≥5 міс Поліпшення 3-річної виживаності ≥10%	HR ≤0,70 ТА покращення ≥9 міс Поліпшення 5-річної виживаності ≥10%
Оцінка 3	HR ≤0,70 ТА покращення ≥3–<5 міс	HR ≤0,70 ТА покращення ≥6–<9 міс
Оцінка 2	HR ≤0,70 ТА покращення ≥1,5–<3 міс HR >0,70–0,75 ТА покращення ≥1,5 міс	HR ≤0,70 ТА покращення ≥4–<6 міс HR >0,70–0,75 ТА покращення ≥4 міс
Оцінка 1	HR >0,75 АБО покращення <1,5 міс	HR >0,75 АБО покращення <4 міс

Доповідач нагадав про Шкалу ESMO клінічного застосування для молекулярних цілей (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets — ESCAT).

Шкала включає наступні оцінки:

- ІА: проспективні рандомізовані клінічні дослідження показують, що спрямовані на відомі молекулярні мішені ліки при конкретному типі пухлини призводять до клінічно значущого покращення кінцевої точки виживаності;
- ІВ: проспективні нерандомізовані клінічні дослідження показують, що спрямовані на відомі молекулярні мішені ліки при конкретному типі пухлини призводять до клінічно значущих переваг, як визначено в ESMO-MCBS v1.1;
- ІС: клінічні випробування різних типів і груп пухлин показують клінічну користь від таргетних препаратів, яка подібна до переваги, що спостерігається для різних типів пухлин.

У контексті РГЗ молекулярні мішені отримали наступні оцінки: ампліфікація ERBB2 — ІА, гермінальні (спадкові) мутації BRCA1/2 — ІА, мутації PIK3CA — ІА, MSI — ІС та злиття TRK — ІС.

Ще один метод оцінки — ASCO Value Framework Net Health Benefit score (NHB). Це шкала, що враховує величину клінічної користі порівняно зі стандартними методами лікування, рівень токсичності, довготривалу виживаність, зменшення вираженості симптомів, тривалість життя без терапії та якість життя.

Доповідач навів приклад визначення цінності терапії з використанням шкал ASCO NHB і ESMO-MCBS за результатами досліджень, у яких оцінювали ефективність бевацизумабу та олапарибу щодо підтримувальної терапії пацієнток з рецидивним платиночутливим раком яєчників. Так, оцінка ефективності олапарибу відповідно до шкали ESMO становила по 4 в дослідженнях SOLO2 та Study19, 47 і 62 за шкалою ASCO у цих же дослідженнях відповідно. Аналогічні показники для бевацизумабу за результатами досліджень OCEANS та GOG 213 становили по 2 за шкалою ESMO та 35 і 26 за шкалою ASCO в різних дослідженнях відповідно. Таким чином, це демонструє більш високу клінічну користь олапарибу як нового методу лікування в популяції пацієнток з поширеним рецидивуючим платиночутливим раком яєчника, відібраних за біомаркерним статусом (мутації в генах BRCA1/2).

Далі доповідач перейшов власне до клінічних рекомендацій ESMO з діагностування та лікування пацієнтів з мРГЗ. Хворим з уперше виявленим або рецидивним мРГЗ рекомендується провести біопсію метастатичного ураження для підтвердження діагнозу та повторного оцінювання статусу щодо наявності біомаркерів ER, PgR, HER2 (ESCAT I-A). На наступному етапі пацієнтам з тричі негативним РГЗ (ТНПГЗ) проводять дослідження для виявлення рівня експресії PD-L1 методом імуногістохімії (ESCAT I-A) та гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2* (ESCAT I-A). Також можна провести неонов'язкове оцінювання *PALB2* (ESCAT II-A). В осіб з ER+/HER2– пухлинами визначають статус мутацій у гені *PIK3CA* (ESCAT I-A) та гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2* (ESCAT I-A), а також можна провести неонов'язкове оцінювання *PALB2* (ESCAT II-A).

Геномне профілювання та додаткові діагностичні тести (наприклад у пухлинній тканині або в циркулюючій пухлинній ДНК) слід проводити в межах повсякденної клінічної практики, тільки якщо результат змінить підхід до лікування, з огляду на шкалу ESCAT, або якщо у пацієнта є доступ до відповідних клінічних досліджень (V, B). Так, оцінювання мікросателітної нестабільності (ESCAT I-C), мутаційне навантаження пухлини та ген *NTRK* (ESCAT I-C) доцільно проводити, лише якщо у країні зареєстровано відповідні препарати. Також неонов'язковим є оцінювання, яке потенційно може допомогти обрати тактику лікування, а саме: оцінювання *ESR1* у разі ER+/HER2– пухлин, якщо розглядати можливість подальшої терапії на основі інгібіторів ароматази (ESCAT II-A). Аналогічно неонов'язковим є виявлення соматичних мутацій у генах *BRCA* (ESCAT II-A) та оцінка низького рівня експресії HER2 методом імуногістохімії (ESCAT II-B). Також для здійснення стадіювання захворювання необхідно провести збір анамнезу та фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, дослідження на виявлення пухлинних маркерів, комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки та черевної порожнини, остеосцинтиграфію (або позитронно-емісійну томографію — ПЕТ-КТ), візуалізаційне дослідження головного мозку (симптоматичні пацієнти або згідно з підтипом раку, якщо наявність метастазів у центральній нервовій системі (ЦНС) вплине на вибір терапії).

Підбір терапії першої лінії (вибір між хіміотерапією або ендокринною терапією) має ґрунтуватися на агресивності перебігу захворювання, ступені функціонування органів, а також профілі токсичності препаратів. Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO з лікування пацієнтів з ER+/HER2– мРГЗ у разі наявності перспективи розвитку неминучої органної недостатності доцільно призначати хіміотерапію для отримання швидких результатів, в інших випадках показана ендокринна терапія із застосуванням інгібіторів ароматази або фулвестранта разом із інгібітором CDK4/6 (I-A). У разі рецидиву через <12 міс після закінчення ад'ювантної ендокринної терапії рекомендовано призначати фулвестрант разом з інгібітором CDK4/6. Після прогресування захворювання необхідно у разі відсутності ризику розвитку неминучої органної недостатності провести аналіз на гермінальні мутації в генах *BRCA1/2* та *PALB2*. За наявності ризику розвитку неминучої органної недостатності призначити хіміотерапію. В інших випадках розглянути можливість застосування фулвестранта з інгібітором CDK4/6, якщо вони раніше не застосовувалися, еверолімус/екземестан (I-A) або еверолімус/фулвестрант (II-B). Для пацієнтів, що раніше застосовували інгібітори ароматази та інгібітор CDK4/6 і у яких після прогресування захворювання було виявлено позитивний статус щодо мутації в гені *PIK3CA* (в екзонах 7, 9 або 20) за відповідного рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), рекомендується призначати фулвестрант/алпелісіб (I, B, MCBS 2; ESCAT I-A). Монотерапію інгібіторами PARP (олапарибом або талазопарибом) рекомендовано пацієнтам з патогенними гермінальними *BRCA1/2*-мутаціями (I, B; MCBS 4; ESCAT I-A) та як варіант для осіб із соматичними патогенними або ймовірно пато-

генними мутаціями *BRCA1/2* або гермінальними мутаціями *PALB2*. Варто підкреслити, що перевага надається принаймні двом лініям ендокринної терапії до переходу на хіміотерапію. У пацієнтів із загрозою органної недостатності хіміотерапія є кращим варіантом.

Відповідно до рекомендацій ESMO у більшості випадків ТНПГЗ хіміотерапія залишається стандартним лікуванням. Проте під час вибору першої лінії терапії встановлення статусу PD-L1 і гермінальних мутацій *BRCA* має першочергове значення, оскільки дає можливість оптимізувати лікування. Якщо виявлено гермінальну мутацію *BRCA*, а PD-L1-статус негативний, кращим варіантом є олапариб або талазопариб (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A) або хіміотерапія з карбоплатином (II, A).

У разі виявлення гермінальних мутацій *BRCA* при мТНПМЗ рекомендується призначення PARP-інгібіторів (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A). Терапія інгібіторами PARP має перевагу над хіміотерапією.

Карбоплатин може розглядатися як ефективніший варіант лікування в порівнянні з доцетакселом, оскільки допомагає покращити медіану виживаності без прогресування (ВБП) захворювання, але лише на 2,6 міс без поліпшення ЗВ.

Якщо PD-L1 негативний і ген *BRCA* — дикого типу, вибір варіанту терапії залежить від попереднього лікування, перебігу захворювання, інтервалу без ознак хвороби та побажання пацієнтів. Монотерапія таксанами є найчастішим вибором у такому разі. Антрацикліни можна використовувати, якщо вони не застосовувалися або якщо можливе їх повторне призначення. У разі загрози розвитку органної недостатності бажана комбінована терапія на основі таксанів та/або антрацикліну з бевацизумабом (тільки у I лінії), якщо доступно.



Тему застосування PARP-інгібіторів при лікуванні пацієнтів з *BRCA*-асоційованим РГЗ продовжила **Наталя Миколаївна Отченаш**, завідувач відділення хіміотерапії Харківського обласного центру онкології, яка представила доповідь на тему «PARP-інгібітори в лікуванні *BRCA*-асоційованого РГЗ: чи всі вони однакові? Клінічний випадок».

Механізм дії PARP-інгібіторів ґрунтується на впливі на фермент PARP, який відповідає за відновлення одноланцюгових розривів ДНК. PARP-інгібітори блокують фермент PARP, і відновлення одониткових розривів ДНК не відбувається. Під час поділу клітини одонитковий розрив ДНК переходить у двонитковий і в нормальній клітині без мутації *BRCA* двониткові розриви відновлюються шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації, але в пухлинних клітинах, де порушено механізм відновлення двониткових розривів за рахунок наявності мутації гена *BRCA*, відновлення відбувається шляхом, який призводить до накопичення помилок у ДНК, внаслідок чого пухлинна клітина гине.

Сьогодні в Україні зареєстровано два PARP-інгібітори — це олапариб та талазопариб. При цьому олапариб на теперішній час має ширший список показань до медичного застосування, він зареєстрований для лікування пацієнтів з раком яєчників, РГЗ, раком підшлункової залози і передміхурової залози. У талазопарибу лише одне показання — РГЗ.

Ключовим дослідженням щодо застосування препарату олапариб при поширеному РГЗ є OlympiAD. Це відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження III фази, в якому порівнювали ефективність та профіль безпеки монотерапії олапарибом зі стандартом лікування — хіміотерапією на основі вибору лікаря (ерибулін, капецитабін, вінорельбін) у пацієнтів з HER2– мРГЗ з гермінальними *BRCA1/2*-мутаціями. У дослідження було включено 302 па-

пацієнти з метастатичним HER2– або гормонпозитивним РГЗ, або ТНРГЗ з підтвердженою гермінальною мутацією в генах *BRCA1/2*. Учасники цього дослідження мали отримувати нео-/ад'ювантну хіміотерапію або терапію метастатичного захворювання із застосуванням антрациклінів та таксанів. Кількість ліній хіміотерапії метастатичного захворювання ≤2.

Також у дослідження включалися пацієнтки, які отримували платиновмісну терапію за таких умов: не виявлено прогресування метастатичного захворювання або минуло щонайменше 12 міс після завершення нео-/ад'ювантної хіміотерапії та рандомізації. Однак не мало бути зафіксовано прогресію захворювання на фоні платиновмісної терапії протягом 12 міс після закінчення нео- або ад'ювантної терапії. Також включали пацієнтів з гормонпозитивним РГЗ з прогресуванням як мінімум після одного курсу ендокринної терапії (або за умов неможливості проведення гормональної терапії). Загальний статус хворих мав відповідати 0 або 1 за шкалою ECOG. Рандомізація здійснювалася у співвідношенні 2:1 — група, що отримувала олапариб по 300 мг 2 рази на добу, та група, що отримувала терапію на вибір лікаря (ерибулін, капецитабін або вінорельбін). У якості первинної кінцевої точки було обрано ВБП (згідно з результатами BICR), а основними вторинними кінцевими точками — ЗВ, ВБП2 і частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ).

Для талазопарибу ключовим дослідженням за умов поширеного РГЗ є EMBRACA. Це відкрите рандомізоване дослідження ІІ фази, в якому порівнювали ефективність та профіль безпеки талазопарибу з терапією на вибір лікаря (капецитабін, ерибулін, гемцитабін та вінорельбін) у пацієнтів з поширеним РГЗ з діагностованою гермінальною мутацією *BRCA1/2*.

У чому полягає схожість і відмінність цих двох досліджень? До випробування EMBRACA було включено більше пацієнтів — 431, до дослідження OlympiAD — 302. Якщо до випробування OlympiAD включали хворих тільки з мРГЗ, то до EMBRACA також входили особи з місцево-поширеним РГЗ. На відміну від дослідження OlympiAD, у випробуванні EMBRACA пацієнти могли отримувати 3 і більше ліній терапії з приводу місцево-поширеного або метастатичного захворювання. Нео- або ад'ювантна терапія проводилася із застосуванням таксанів та/або антрациклінів, але також включали осіб, які могли не отримувати ні таксани, ні антрацикліни. Також у дослідження включали хворих, які отримували платиновмісну терапію: якщо вона проводилася у складі нео- або ад'ювантної терапії, то період без ознак захворювання мав становити не менше 6 міс після прийому останньої дози. При застосуванні препаратів платини на пізніх стадіях не мало бути об'єктивного прогресування захворювання. Пацієнти з гормонпозитивним РГЗ не мали обмежень щодо кількості курсів попередньої ендокринної терапії. Також до дослідження могли бути включені особи з ураженням ЦНС (так само як і в OlympiAD). Рандомізація учасників також проводилася у співвідношенні 2:1 на дві групи: пацієнти, які отримували талазопариб 1 мг на добу (21 денний цикл), та терапія на вибір лікаря (капецитабін, ерибулін, гемцитабін або вінорельбін).

Дизайн дослідження EMBRACA передбачав достатню потужність для аналізу ВБП та ЗВ. У якості первинної кінцевої точки було обрано ВБП (згідно з результатами BICR). Вторинні кінцеві точки включали ЧОВ та ЗВ.

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів в обох дослідженнях були схожими за деякими параметрами, але були й відмінності. Важливо підкреслити, що більша кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженні EMBRACA, могла дозволити виявити менші відмінності під час аналізу для встановлення ВБП та ЗВ. До дослідження EMBRACA було включено пацієнтів з місцево-поширеним РГЗ — популяцією, яка не була включена до дослідження OlympiAD. Однак частка цих осіб була невеликою і становила всього 5,6%. Тим не менш, на думку Наталії Миколаївни, когорта з поширеним захворюванням у дослідженні EMBRACA могла включати пацієнтів, які не отримували

раніше ендокринну терапію, та включення меншої кількості осіб з метастатичним РГЗ могло сприяти, ймовірно, досягненню кращого результату в дослідженні EMBRACA.

Привертає увагу більша частка пацієнтів з мРГЗ, які отримували досліджуване лікування в якості І лінії терапії у випробуванні EMBRACA, яка становила 38% порівняно з 28,8% у дослідженні OlympiAD. Така істотна різниця могла вплинути на результати дослідження, оскільки пацієнти з РГЗ, які отримували досліджувану терапію в якості І лінії, могли краще відповісти на лікування в порівнянні з особами, які отримували до цього терапію і, відповідно, перебували на пізніших стадіях перебігу захворювання. Також відзначається менша частка пацієнтів, які раніше отримували терапію платиновмісними препаратами. Так, у дослідженні EMBRACA вона становила 16%, а в OlympiAD — 30% у групах, які отримували досліджуваний препарат. Слід зазначити, що дані про вплив попередньої терапії препаратами платини на результати лікування PARP-інгібіторами є досить суперечливими. Між двома дослідженнями спостерігалося незначне розходження у статусі пацієнток за шкалою ECOG. Так, до дослідження EMBRACA включали осіб з показником за шкалою ECOG 0–2, а до OlympiAD — 0–1. Однак пацієнток з оцінкою за шкалою ECOG 2 було небагато, їх частка становила лише близько 2%, тому, ймовірно, ця відмінність мало вплинула на результати.

Важливими також є дані, що стосуються виходу пацієнтів з дослідження. У дослідженні OlympiAD звертає увагу на себе той факт, що лише 3% учасників групи олапарибу та 9% осіб з групи хіміотерапії вибули з дослідження, але не через прогресію або побічні явища чи смерть. У той же час у дослідженні EMBRACA 31% пацієнтів групи, яка отримувала лікування на вибір лікаря, вибули з дослідження з причин, не пов'язаних з прогресією захворювання, побічними явищами або смертю. Згодом у групі хіміотерапії ще 14% осіб вибули з дослідження. Таким чином, відзначається значний обсяг цензурування даних у групі хіміотерапії в дослідженні EMBRACA, не пов'язаних з прогресуванням захворювання, побічними явищами чи смертю, що могло позначитися на надійності результатів дослідження, на думку Наталії Миколаївни.

У дослідженні EMBRACA було показано позитивний вплив талазопарибу на ВБП, що підтверджує користь терапії інгібітором PARP у пацієнтів з HER2-негативним поширеним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. Основним критерієм ефективності в дослідженні EMBRACA була медіана ВБП, яка становила 8,6 міс у групі пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, проти 5,6 міс у групі хіміотерапії, при цьому ризик прогресування захворювання або смерті знизився на 46% у групі талазопарибу.

У дослідженні OlympiAD медіана ВБП становила 7 міс у групі олапарибу проти 4,2 міс у групі хіміотерапії, при цьому ризик прогресування захворювання або смерті знизився на 42%. Якщо порівняти результати лікування пацієнтів у дослідженнях OlympiAD та EMBRACA, то можна відзначити, що терапія олапарибом покращила ВБП на 67% з 4,2 до 7 міс порівняно з групою хіміотерапії. Терапія талазопарибом покращила ВБП на 54% з 5,6 міс до 8,6 міс у порівнянні з групою хіміотерапії.

За результатами випробувань OlympiAD і EMBRACA привертає увагу підвищення більше ніж вдвічі частоти об'єктивної відповіді в групі олапарибу та талазопарибу. При цьому медіана тривалості відповіді на терапію олапарибом становила 6,4 міс, а в групі талазопарибу цей показник зафіксовано на рівні 5,4 міс. Медіана часу до відповіді на терапію, що проводиться, в групі олапарибу становила 47 днів, для порівняння в групі хіміотерапії цей показник становив 45 днів. Таким чином, відповідь у разі терапії олапарибом настає практично так само швидко, як і при застосуванні хіміотерапії. При цьому медіана часу до відповіді у групі талазопарибу становила 78 днів проти 51 дня у групі хіміотерапії.

Застосування олапарибу в дослідженні OlympiAD та талазопарибу у випробуванні EMBRACA не досягли переваг щодо ЗВ порівняно з хіміотерапією. У той же час у дослідженні

OlympriAD показник 3В при застосуванні олапарибу у якості першої лінії терапії пацієнтів з мРГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* становив 22,6 міс порівняно з аналогічним показником для групи хіміотерапії — 14,7 міс, при цьому зниження ризику смерті становило 46%.

Важливою клінічною характеристикою PARP-інгібіторів є їх ефективність щодо метастазів у ЦНС. Так, медіана ВБП у разі метастазів у ЦНС становила для талазопарибу 5,7 міс проти 1,6 міс у групі хіміотерапії. Аналогічний показник для олапарибу становив 8,3 міс проти 2,8 міс у групі хіміотерапії.

Щодо профілю безпеки, то згідно з результатами дослідження EMBRACA практично у 68% пацієнтів у групі талазопарибу розвивалася гематологічна токсичність порівняно з 50% у групі хіміотерапії. При цьому у 54,9% осіб з групи талазопарибу ці побічні явища відповідали ≥ 3 -му ступеню тяжкості, а у групі хіміотерапії аналогічний показник становив 38,1%. Також слід зазначити, що частота таких побічних явищ, як анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія 3–4-го ступеня тяжкості, у пацієнтів у групі талазопарибу була в кілька разів вищою, ніж в осіб з групи хіміотерапії, за винятком лише фебрильної нейтропенії, яка була нижчою у групі талазопарибу — проте це був один з перших випадків, зафіксованих при застосуванні PARP-інгібітора з приводу РГЗ. Також важливо підкреслити, що в дослідженні OlympriAD гематологічні побічні явища, особливо 3–4-го ступеня тяжкості у пацієнтів, які отримували олапариб, спостерігалися рідше, ніж у групі хіміотерапії. Переривання або корекція терапії внаслідок розвитку побічних явищ була потрібна 60,1% і 52,4% пацієнтів, які отримували талазопариб, відповідно. Аналогічні показники для олапарибу були майже вдвічі нижчими і становили 36,1 і 25,4% відповідно, що може свідчити про кращий профіль безпеки та менший токсичний вплив у дослідженні OlympriAD — на думку доповідача.

Що стосується негематологічної токсичності, то в групі олапарибу найчастіше спостерігалися нудота і блювання в порівнянні з пацієнтами групи хіміотерапії, при цьому побічні явища були 1–2-го ступеня тяжкості. При застосуванні талазопарибу частіше відмічали такі скарги, як втома, головний біль, біль у спині, задишка, але особливу увагу привертає таке побічне явище, як алопеція, яке відзначалося у 25,2% осіб, які отримували талазопариб, що майже досягло значення аналогічного показника в групі хіміотерапії (27,8%). Таким чином, Лінпарза (олапариб) — це стандартна терапія для пацієнтів з *BRCA*-асоційованим поширенням РГЗ, що характеризується профілем безпеки, який не має аналогів.

Також Наталія Миколаївна представила до уваги учасників вебінару клінічний випадок. Так, у листопаді 2017 р. пацієнтка звернулася за медичною допомогою. На час звернення їй було 38 років. Було встановлено діагноз рак лівої грудної залози, cT4N2M0. За результатами патогістохімічного дослідження визначено інвазивну карциному, а імуногістохімічно — ER+, PR+, Her2/neu–, Ki67 — 40%. У пацієнтки був сімейний онкологічний анамнез — у мами та бабусі раніше виявляли рак молочної залози. У зв'язку із цим було проведено тестування на наявність мутацій *BRCA1/2* методом полімеразної ланцюгової реакції та отримано негативний результат.

Пацієнтці було призначено 7 курсів хіміотерапії, у тому числі 3 курси паклітакселу, застосування якого було припинено через виражену гематологічну та шкірну токсичність. Було відзначено позитивну динаміку згідно з результатами КТ, після чого у травні 2018 р. пацієнтці було проведено радикальну лівосторонню мастектомію. Уточнений діагноз — інвазивна протокова карцинома молочної залози з 4 ураженими лімфовузлами — ypT3N2 (4/12) cM0. Лікувальний патоморфоз — хіміорезистентна пухлина. Імуногістохімічне дослідження підтвердило ER+, PR+, Her2/neu–, а рівень Ki67 становив 5%. З урахуванням поганої переносимості хіміотерапії було прийнято рішення проводити променеве лікування та гормонотерапію із застосуванням анастразолу.

Згідно з результатами КТ у січні 2019 р. було виявлено прогресування захворювання з множинними метастазами в печінку. Проведено біопсію метастазу в печінку з подальшим імуногістохімічним дослідженням, згідно з результатами якого було отримано наступні результати: ER+++ , PR–, Her2/neu–, Ki67 — 10%. Потім пацієнтка отримувала пальбоцикліб і фазлодекс протягом 9 міс, після чого було відзначено збільшення розмірів і кількості вогнищ метастазування в печінці. Потім хвору було переведено на хіміотерапію із застосуванням капецитабіну. Через 3 міс було відмічено прогресування захворювання. Пацієнтці в січні 2020 р. у Німеччині було проведено повторну біопсію метастазу в печінку та отримано наступні результати: ER — 90%, PR–, Her2/neu–, Ki67 — 70%.

У лютому 2020 р. пацієнтці було рекомендовано провести діагностику спадкової схильності до розвитку онкологічних захворювань (мультигенна (30 генів) NGS-панель), у результаті виявлено *BRCA1*-мутацію.

Станом на січень 2020 р. стан пацієнтки суттєво погіршився, і було прийнято рішення розпочати хіміотерапію із застосуванням бевацизумабу, доцетакселу та карбоплатину. У результаті було отримано позитивну відповідь на лікування, після чого через токсичність хіміотерапії довелося припинити, і пацієнтка з вересня 2020 р. почала отримувати еверолімус та екезместан.

Через 4 міс було зафіксовано прогресування захворювання — збільшення розмірів гіповаскулярних новоутворень у паренхімі печінки. Сума таргетних осередків у листопаді 2020 р. — 43 мм; у січні 2021 р. — 59 мм, при цьому збільшення становило 37%. Пацієнтці було призначено олапариб. При порівнянні результатів КТ у листопаді 2020 р. та вересні 2021 р. зменшення суми таргетних вогнищ становило 61% на фоні застосування олапарибу. Станом на травень 2022 р. пацієнтка продовжує лікування олапарибом вже 17 міс. Також слід зазначити, що з побічних ефектів було відзначено лише слабкість та нудоту 1-го ступеня, гематологічні показники перебували в межах норми.

У цьому контексті доповідач звернула увагу учасників вебінару на те, що згідно з результатами дослідження OlympriAD 9% пацієнтів у групі олапарибу та 0% у групі хіміотерапії продовжували терапію понад 3 роки. Відповідно, медіана тривалості терапії у групі олапарибу була більш ніж у 2 рази більшою порівняно з групою хіміотерапії — 8,3 міс та 3,5 міс відповідно.

Підбиваючи підсумки, доповідач наголосила на необхідності проведення тестування на мутації *BRCA* для всіх пацієнтів з мРГЗ. Таке тестування має здійснюватися до початку терапії, оскільки молекулярно-генетичне тестування є обов'язковим для ухвалення рішення про лікування пацієнтів з мРГЗ. PARP-інгібітори відіграють ключову роль у терапії хворих з HER2-РГЗ з мутацією гена *BRCA* та збільшують ВБП та ЧОВ у порівнянні з хіміотерапією. Основні відмінності PARP-інгібіторів пов'язані з їх профілем безпеки та токсичності.

Після завершення доповідей спікери відповіли на низку цікавих питань від учасників вебінару, розкривши особливості вибору оптимального терапевтичного підходу для лікування хворих на РГЗ, а також перспективи розвитку терапевтичних підходів у цьому напрямку.

Breast cancer: innovations for life. Part 2

We will remind that on June 3, one of the first webinars after the start of a full-scale invasion took place. It focused on the application of innovative approaches to the treatment of patients with breast cancer. Reputable domestic specialists in the field of oncology, surgery and genetics attended the event. The second part of the webinar was devoted to the review of the new guidelines for the treatment of metastatic breast cancer of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the specifics of the efficacy and safety profiles of various PARP-inhibitors in patients with advanced breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations.

Key words: BRCA; PARP-inhibitors; olaparib; talazoparib; OlympriAD; EMBRACA.