

Підтримуюча терапія BRCA-асоційованого розповсюдженого раку яєчника — нова парадигма протипухлинної терапії

30 квітня 2020 р. відбувся вебінар, присвячений сучасним підходам у терапії BRCA-асоційованого розповсюдженого раку яєчника, зокрема, перспективам та особливостям підтримуючої терапії. Результатами актуальних досліджень та власним досвідом з учасниками заходу поділилися Ярослав Шпарик, кандидат медичних наук, завідувач відділення хіміотерапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» та Ліна Грагосова, онкогінеколог, лікар вищої кваліфікаційної категорії, керівник департаменту онкогінекології клініки Спіженка.



Ярослав Шпарик представив доповідь на тему «Сучасний алгоритм терапії BRCA-асоційованого розповсюдженого раку яєчника: концепція підтримуючої терапії».

Я. Шпарик навів статистику щодо смертності при різних локалізаціях, таких як рак тіла матки, рак грудної залози, рак яєчника (РЯ) та ін., підкресливши, що якщо для таких локалізацій як, наприклад, рак тіла матки за останні 50–60 років вдалося досягти значного прогресу щодо підвищення виживаності, то рівень смертності при РЯ залишається майже незмінним протягом багатьох років. Це свідчить про необхідність удосконалення наявних схем терапії поширеного РЯ. Великою проблемою в терапії РЯ є те, що у понад 60% хворих його діагностують на пізніх стадіях (III–IV). Стандартом терапії в такому разі є призначення хіміотерапії платиновмісними препаратами. При цьому після I лінії лікування медіана інтервалу без лікування становить 12,1 міс, після II лінії терапії — 4,1 міс, після III лінії — 1,7 міс., після IV+ — 2,2 міс. Приблизно у 5% жінок прогресування РЯ відбувається під час I лінії терапії, у 17,2% прогресування настає протягом перших 6 міс після закінчення I лінії хіміотерапії. Втім, у близько половини жінок з РЯ відмічають період до прогресування захворювання 1–5 років, і лише для близько 9% період без прогресування захворювання перевищує 5 років. Розвиток рецидиву асоціюється з погіршенням прогнозу у пацієнта. Так, виживаність без прогресування захворювання (ВБП) і загальна виживаність зменшуються з кожною подальшою лінією хіміотерапії. Використання хіміотерапії в якості пізніх ліній терапії при РЯ має певні проблеми. Це, по-перше, кумулятивна токсичність. На жаль, застосування препаратів платини, що застосовуються в якості хіміотерапії, здебільшого цисплатину та карбоплатину, можуть призвести до кумулятивної мієлосупресії, нейротоксичності або гіперчутливості. Це є причиною зниження дозування та пропусків у чергове введенні препаратів, що може призвести до розвитку субоптимальних реакцій пухлини та, відповідно, зниження ефективності лікування. Крім того, необхідно враховувати, що з кожною наступною лінією хіміотерапії підвищується ризик розвитку платинорезистентності.

Таким чином, кожен наступний рецидив РЯ асоційований з погіршенням прогнозу перебігу захворювання, скороченням інтервалу без лікування та підвищенням рівня кумулятивної токсичності пізніх ліній хіміотерапії, що погіршує якість життя хворих.

Лікування рецидивуючого РЯ досі залишається проблемою. Можливості терапії поступово обмежуються з кожною додатковою лінією терапії. Так, середня тривалість загальної

виживаності після першого рецидиву в пацієнток з РЯ III стадії становить менше 2 років. А медіана ВБП у пацієнток після III і більше ліній хіміотерапії менше ніж півроку. Це є величезною проблемою сучасної онкології. Рівень відповіді пухлини, тобто ефективність лікування, знижується в разі рецидиву захворювання та є достатньо низьким. Так, частота відповідей, зазначена в результатах досліджень з використанням доступних на сьогодні препаратів, у пацієнтів з платинорезистентним/рефрактерним захворюванням становить усього 10–20%.

Пошук методів терапії РЯ, які б покращували виживаність хворих, триває вже протягом кількох десятиліть. Близько 20 років тому було поставлено крапку в дискусії з приводу того, чи може зменшення або збільшення кількості курсів хіміотерапії покращити виживаність хворих на РЯ. Так, було показано, що 12 циклів хіміотерапії не покращують виживаність порівняно із 6 циклами, при цьому значно знижують якість життя. Також з метою покращення виживаності при РЯ намагалися використовувати променевою терапію та зміну режиму хіміотерапії, коли після завершення 6 курсів хіміотерапії призначали додатково топотекан та епірубіцин. Але під час застосування цих схем лікування у ході досліджень не було продемонстровано збільшення ВБП чи загальної виживаності, але було зафіксовано пізні променеві реакції важкого типу у 10% пацієнтів.

Тому надзвичайно актуальним на сьогодні є пошук методів підвищення ефективності терапії РЯ. Одним з таких підходів є застосування підтримуючої терапії — лікування за допомогою препаратів, які застосовуються зазвичай після початкового етапу терапії. Для РЯ в якості початкового етапу терапії, як правило, призначаються 6 циклів хіміотерапії препаратами платини.

Підтримуюча терапія — це пролонговане лікування, яке рекомендується, щоб запобігти рецидиву після того, як він не визначається після початкової хіміотерапії для сповільнення розвитку поширеного процесу й продовження життя пацієнта. Підтримуюча терапія наразі є дуже поширеним підходом у онкогематології. При лікуванні солідних пухлин цей підхід менш поширений, однак є досить перспективним.

Метою підтримуючої терапії є подовження періоду, коли пацієнт не отримує хіміотерапії, тобто продовження періоду без прогресування захворювання. Це пошук балансу між тривалістю життя та його якістю.

Виділяють два типи підтримуючої терапії: за схемою переходу та продовження. Під час використання схеми переходу спочатку проводять хіміотерапію з використанням платиновмісних препаратів, а після досягнення відповіді на лікування, продовжують терапію з використанням підтримуючого препарату, наприклад інгібітора полі (АДФ-рибози)-полімерази (poly (ADP-ribose) polymerase — PARP). У разі використання схеми продовження терапії паралельно із хіміотерапією призначається препарат в якості підтримуючої терапії, наприклад інгібітор ангіогенезу, зокрема бевацизумаб, застосування якого продовжується після завершення хіміотерапії. Таким чином, підтримуюча терапія PARP-інгібітором (олапариб) рекомен-

дується як пролонговане лікування, яке призначається після досягнення пацієнтом відповіді або ремісії після платиновмісної хіміотерапії (за схемою переходу). При цьому, як правило, підтримуюча терапія має нижчу токсичність.

Я. Шпарик нагадав механізм дії платиновмісної терапії. Вплив платиновмісних хіміопрепаратів (цисплатин, карбоплатин) пов'язаний з хімічним пошкодженням ДНК і порушенням її функцій. Хімічне пошкодження ДНК («платиновий аддукт») формується шляхом утворення зв'язків між атомом платини й двома основами ДНК, у результаті чого утворюються внутрішньо-, міжниткові й міжмолекулярні платинові зшивки. Платинова зшивка блокує розплітання й подвоєння ланцюгів ДНК (і, відповідно, транскрипцію та реплікацію ДНК), що призводить до блокування клітинного циклу й загибелі клітини. Дуже важливо, що в результаті хімічного пошкодження ДНК виникають одониткові та двониткові розриви ДНК. При цьому чутливими до дії платиновмісних препаратів будуть клітини пухлини, у яких утруднені процеси репарації (відновлення) пошкоджень ДНК. Здатність до репарації розривів ДНК знижується за наявності мутацій. Так, понад 50% високозлоякісних серозних епітеліальних пухлин яєчника мають дефект гомологічної рекомбінаційної репарації (наприклад пов'язаний з наявністю мутації генів *BRCA 1/2* або інших генів тощо), що лежить в основі високої чутливості цього типу пухлини до платинових препаратів. Наприклад, за наявності у пухлині мутацій у гені *BRCA* не відбувається репарації двониткових розривів ДНК, і з часом клітина гине внаслідок накопичення таких розривів. При цьому мутації *BRCA* можуть бути як спадковими (гермінальними), так і соматичними. У свою чергу, пухлини, резистентні до дії препаратів платини, різними шляхами набувають здатності до відновлення цих розривів, що призводить до виживання пухлинних клітин і створює умови для подальшого прогресування захворювання.

Мутації, що зачіпають гени *BRCA*, відмічають приблизно у 30% хворих на РЯ і вони є одним з визначальних факторів під час вибору терапії для таких пацієнтів. Таким чином, *BRCA*-тестування (визначення гермінальних і соматичних мутацій) є стандартом для вибору лікування пацієнок з РЯ. При цьому можуть використовуватися два підходи: спочатку визначається наявність мутацій у гені *BRCA* у цільній крові (при цьому виявляються гермінальні мутації), а потім тестується пухлинна тканина — визначається наявність соматичних мутацій, або навпаки. У будь-якому разі необхідно визначити, чи була мутація гермінальною, а у разі підтвердження — сповістити найближчих родичів, адже в них також можуть бути такі ж мутації, які значно підвищують ризик розвитку злоякісних новоутворень різної локалізації.

Як відомо, ферменти PARP відіграють ключову роль у відновленні одностанцюгових розривів ДНК шляхом ексцизійної репарації. Таким чином, ферменти PARP можуть відновлювати розриви ДНК, спричинені цисплатином та карбоплатином, нівелюючи дію хіміотерапії. У свою чергу, олапариб блокує фермент PARP і відновлення одностанцюгових розривів ДНК не відбувається, що призводить до збільшення кількості двониткових розривів у клітинах, що діляться. Гени *BRCA 1/2* відновлюють двониткові розриви шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації, тому у пацієнтів із мутацією генів *BRCA 1/2* відновлення двониткових розривів ДНК в пухлинній тканині не відбувається. Таким чином, інгібування ферменту PARP препаратом олапариб призводить до накопичення дволанцюгових розривів, які ефективно не відновлюються в клітинах з порушенням функції гена *BRCA*, а накопичення дволанцюгових розривів у клітинах пухлини спричиняє їх загибель. PARP-інгібітор олапариб селективно призводить до загибелі злоякісних клітин з мутацією *BRCA (BRCAm)*, але не впливає на здорові клітини.

Під час проведення підтримуючої терапії з переходом після хіміотерапії призначається агент з іншим механізмом дії, який раніше не використовувався в режимі хіміотерапії. Препарат

олапариб, який призначається як підтримуюча терапія після застосування препаратів платини у пацієнтів з мутацією *BRCA*, перешкоджає активації процесів репарації ДНК в пухлинних клітинах і спричиняє їх загибель. Підтримуюча терапія олапарибом показана пацієнтам з платиновичувливим серозним високоступеня злоякісності рецидивуючим РЯ з мутацією *BRCA*. Таким пацієнтам проводиться 6 циклів хіміотерапії препаратами платини, найчастіше карбоплатином з паклітакселом, після чого їх спостерігають до 8 тиж, щоб визначити наявність відповіді на хіміотерапію — чи продовжить хвороба прогресувати та розв'ється рецидив. Далі у разі відповіді пухлини на платиновмісну хіміотерапію проводиться перехід на пероральний прийом олапарибу в дозі 400 мг (8 капсул) 2 рази на добу.

Підтримуюча терапія інгібітором ангиогенезу бевацизумабом (за схемою продовження) при РЯ рекомендується як комбінована терапія в поєднанні з карбоплатином і паклітакселом (6 циклів), а потім у якості продовження терапії — після закінчення застосування карбоплатину та паклітакселу продовжується прийом бевацизумабу (до прогресування захворювання або розвитку непереносимості).

Наразі існує багато досліджень ефективності застосування бевацизумабу в якості підтримуючої терапії за схемою продовження. Так, у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні III фази OCEANS щодо застосування хіміотерапії бевацизумабом (15 мг/кг) або без нього у пацієнтів із платиновичувливим рецидивуючим епітеліальним РЯ, було показано, що додавання бевацизумабу до стандартної схеми лікування (гемцитабін + карбоплатин) дозволяє статистично достовірно збільшити ВБП на 3,7 міс. При цьому загальна виживаність у групі бевацизумабу була більшою на 1 міс порівняно з групою плацебо.

В іншому відкритому мультицентровому рандомізованому клінічному дослідженні III фази GOG-0213 щодо застосування бевацизумабу, карбоплатину (AUC 5) й паклітакселу, а також вторинної циторедукції для лікування платиновичувливого рецидивуючого епітеліального РЯ було показано, що застосування бевацизумабу дозволяє статистично достовірно подовжити медіану ВБП — на 3,4 міс, та медіану загальної виживаності — на 4,9 міс порівняно з групою карбоплатин + паклітаксел.

Нещодавно було опубліковано результати дослідження AGO-OVAR 2/21/ENGOT-ov 18, у якому порівнювали ефективність схеми бевацизумаб + карбоплатин у комбінації з гемцитабіном або пегільованим доксорубіцином. Медіана ВБП виявилася більшою для пацієнтів з групи, що отримувала бевацизумаб + карбоплатин разом з пегільованим доксорубіцином порівняно з гемцитабіном.

Варто звернути увагу на те, що в дослідженнях із бевацизумабом були пацієнти лише з першим рецидивом та ВБП вимірювали від початку лікування (хіміотерапія + бевацизумаб), а в дослідженнях із олапарибом — від початку застосування препарату підтримуючої терапії після завершення хіміотерапії та періоду спостереження. Тобто у разі прийому олапарибу приблизно 5 міс, упродовж яких триває хіміотерапія, тривалість цього періоду у ВБП не зараховується на відміну від досліджень застосування бевацизумабу.

В багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази Study 19 щодо застосування олапарибу як підтримуючої терапії в загальній популяції пацієнтів з рецидивуючим (1->3 рецидивів) платиновичувливим серозним епітеліальним РЯ високого ступеня злоякісності було показано, що прийом олапарибу дозволяє достовірно подовжити ВБП на 3,6 міс, у той час як у пацієнтів з групи з мутацією генів *BRCA1* та *BRCA2*, лікування олапарибом достовірно збільшує медіану ВБП на 6,9 міс, час до першої подальшої хіміотерапії або смерті — на 9,4 міс, час до другої подальшої хіміотерапії або смерті — на 6,7 міс та загальну виживаність — на 8,3 міс порівняно з плацебо.

Я. Шпарик звернув увагу на те, що хоча показники ВБП для бевацизумабу та олапарибу у пацієнтів з рецидивуючим платиновичувим серозним РЯ є приблизно однаковими в загальній популяції пацієнтів, розрахунок ВБП для олапарибу проводився від кінця хіміотерапії, а для бевацизумабу — від її початку (тривалість хіміотерапії становила приблизно 5 міс).

Найбільш поширеними та значущими побічними реакціями при застосуванні олапарибу, на думку Я. Шпарика, є втома та анемія, нудота та блювання не були сильно вираженими. Для бевацизумабу одними з найбільш поширених побічних реакцій були підвищення артеріального тиску, протеїнурія, кровотечі та венозні тромбоемболічні ускладнення. Загалом на думку Я. Шпарика, олапариб має більш сприятливий профіль безпеки порівняно з бевацизумабом.

У разі якщо рецидив захворювання все ж відбувся, доцільно визначитися, яка комбінація препаратів при рецидиві РЯ за наявності *BRCAm* є оптимальною? Наявність мутації не впливає на ВБП при застосуванні топотекану, таксанів, але має значення при застосуванні гемцитабіну та антрациклінів (пегільованого ліпосомального доксорубіцину) — пухлини із *BRCAm* реагують на таке лікування краще, ніж ті, де *BRCAm* відсутня. Тому в наступних лініях лікування використовуються препарати платини з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або гемцитабіном.

Гемцитабін перериває подовження ланцюга ДНК і викликає апоптоз у S-фазі клітинного циклу. Гемцитабін інгібує синтез ДНК, блокує ДНК-полімеразу. Порушення репарації ДНК під дією гемцитабіну посилює цитотоксичність інших протипухлинних ліків, особливо препаратів платини. Гемцитабін достовірно збільшує кількість зв'язків цисплатину з ДНК за рахунок пригнічення ексцизійної репарації.

Антрацикліни інтеркалюють у ДНК, інгібують топоізомеразу 2 (Торо2), шляхом спричинення фрагментації ДНК і утворення перехресних зв'язків утворюють вільні радикали кисню, які спричиняють розриви ДНК й атакують мембрану клітин. Таким чином, антрацикліни проявляють цитотоксичність на різних стадіях клітинного циклу.

Підводячи підсумки, Я. Шпарик підкреслив, що оскільки кумулятивна токсичність і алергія на платиновмісні схеми не дозволяють продовжувати хіміотерапію пацієнткам з РЯ до прогресування у зв'язку з погіршенням якості життя і токсичністю терапії, актуальним стає застосування підтримуючої терапії, мета якої полягає в максимальному збільшенні інтервалу без хіміотерапії (період ремісії) у пацієнтів з РЯ без шкоди для якості життя. Наявність *BRCAm* при серозному РЯ є важливим предикторним фактором платиновичувості, що впливає на показники виживаності пацієнток, а також на вибір другого агента хіміотерапії. Підтримуюча терапія PARP-інгібітором олапарибом рекомендується як пролонговане лікування, яке призначається після досягнення пацієнтом відповіді на платиновмісну хіміотерапію (за схемою переходу), і демонструє найбільші переваги в пацієнтів із *BRCAm*-позитивним рецидивуючим РЯ. Застосування олапарибу дозволяє досягти істотного продовження періоду ремісії *BRCAm*-позитивного рецидивуючого РЯ.



Вебінар продовжила Ліна Гірагосова з доповіддю на тему «PARP-інгібітори у складі підтримуючої терапії рецидивуючого РЯ: як досягти тривалого контролю захворювання». Відповідно до даних Міжнародного агентства з вивчення раку 2018 р., у структурі онкологічної захворюваності у жінок РЯ був 8-м найбільш поширеним видом злоякісних новоутворень у всьому

світі, і 6-м в Україні. У структурі смертності РЯ займає 6-те місце у світі і 5-те в Україні.

У 2018 р. у всьому світі було зареєстровано близько 300 тис. нових випадків РЯ (в Україні — близько 3400 нових випадків). Крім того, це захворювання стало причиною смерті близько 190 тис. пацієнтів (в Україні — близько 1800). При цьому ризик розвитку РЯ у жінок оцінюється в середньому як 1 до 54.

Говорячи про важливість сімейного анамнезу під час оцінки ризику розвитку РЯ, слід підкреслити, що вірогідність виникнення цієї онкопатології зростає приблизно у 4 рази серед жінок, що мають родичів першої лінії спорідненості з анамнезом захворювання, і в 2 рази у тих, у кого є родич другої лінії спорідненості з анамнезом захворювання. Близько 40% випадків РЯ у жінок з сімейним анамнезом обумовлені мутаціями в генах *BRCA1* і *BRCA2*. У жінок, які коли-небудь приймали гормони при менопаузі, зокрема монотерапія естрогеном або естроген + прогестерон, відмічають на 20% вищий ризик розвитку РЯ у порівнянні з тими, хто ніколи їх не приймав. Ризик розвитку РЯ підвищується з віком жінки і за наявності надмірної маси тіла. Ризик також зростає в тих, у кого було зафіксоване раннє настання менархе та/чи пізній початок менопаузи.

У той же час ризик розвитку РЯ знижується на 40% у жінок після перших пологів, і на 14% при кожних наступних пологах. Результати обсерваційного когортного дослідження Королівського коледжу лікарів загальної практики (Royal College of General Practitioners) свідчать про зниження ризику розвитку будь-яких злоякісних пухлин у жінок, що застосовували оральні контрацептиви, приблизно на 12–30%.

Висока летальність, відсутність ефективних методів ранньої діагностики й обмежені успіхи в лікуванні РЯ, є одними з основних проблем в онкогінекології. Ці складнощі багато в чому обумовлені недостатнім розумінням етіопатогенезу РЯ, його гістологічних підтипів, і вимагають розробки нових методів лікування з урахуванням молекулярно-генетичного підтипу раку для виявлення пацієнтів з найбільшою користю від проведеної терапії.

Сучасні виклики в лікуванні РЯ — це розробка мультидисциплінарного персоналізованого підходу до кожного конкретного пацієнта для досягнення вищих результатів лікування, покращення якості життя, поліпшення прогнозу і збільшення виживаності хворих.

Рекомендації для пацієнтів з поширеним РЯ II–IV стадій включають встановлення діагнозу, правильне стадіювання захворювання. Сучасні рекомендації радять починати лікування всіх стадій РЯ з виконання первинної циторедукції в оптимальному обсязі. Після проведення циторедукції передбачено проведення ад'ювантної хіміотерапії, яка включає 6 курсів хіміотерапії із застосуванням платиновмісних препаратів, після чого переходять до проведення підтримуючої терапії або моніторингу захворювання до ознак прогресування. У разі підозри на розвиток рецидиву і після проведення комплексу діагностичних заходів доцільно починати паліативну хіміотерапію. Підтримуюча терапія може мати місце як після завершення ад'ювантної, так і після паліативної хіміотерапії.

На даний час встановлено, що РЯ є гетерогенним захворюванням як на гістологічному, так і на молекулярному рівнях. Приблизно 90% пухлин яєчника мають епітеліальне походження, причому більше $\frac{2}{3}$ випадків цього гістологічного підтипу класифіковані як серозний РЯ високого ступеня злоякісності. Молекулярно-генетичні дослідження виявили широкий спектр генетичних мутацій, характерних для різних гістологічних підтипів епітеліального РЯ, так, наприклад, за наявності у пацієнтки серозного РЯ високого ступеня злоякісності можна виявити наявність мутації *BRCA1/2*, TP53 і ін.

Таким чином, у будь-якої пацієнтки з вперше діагностованим РЯ може бути виявлена мутація *BRCA1/2*, оскільки при цьому захворюванні відсутні чіткі клінічні ознаки її наявності. У цілому в популяції хворих на РЯ у близько 15%

пацієнок відмічають мутацію *BRCA1/2* і у приблизно 40% хворих, що звернулися до онколога і у яких виявлена мутація *BRCA*, нема сімейного анамнезу, пов'язаного з випадками онкологічних захворювань у родичів. Понад 70% пацієнок, яким встановлено діагноз *BRCAm*-позитивного РЯ, є старшими 50 років у момент встановлення діагнозу.

Гени *BRCA* — це ключові гени, функція яких полягає в захисті клітин організму від переродження їх у пухлинні клітини шляхом пригнічення пухлинного росту і підтримки стабільності генома клітини. Гени *BRCA1* і *BRCA2* відповідають за процес регуляції контрольних точок клітинного циклу, а також за репарацію двониткових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. Зараз відомо більше 9000 *BRCA*-мутацій різної клінічної значущості, які зібрані в спеціалізовані бази даних.

Виділяють гермінальні та соматичні *BRCA*-мутації. Гермінальні, або спадкові, виникають у статевих клітинах, містяться в клітинах ембріона і кожна клітина дорослої людини також має *BRCA*-мутацію, яка згодом може передаватися потомству. Саме такі мутації і обумовлюють спадкові онкологічні синдроми.

Соматичні мутації відсутні в статевих клітинах, відсутні в клітинах ембріона і можуть виникати спонтанно в будь-якому типі клітин дорослої людини, а також з'являються в пухлині. Соматичні мутації обумовлюють близько 90% усіх злоякісних новоутворень.

Гермінальні, або спадкові *BRCA*-мутації діагностують у середньому в 10–20% пацієнок з РЯ, у 5–10% хворих на рак грудної залози, до 5% пацієнтів з раком передміхурової залози та раком підшлункової залози. Соматичні *BRCA*-мутації діагностують у 7% пацієнок у пухлинній тканині при серозному РЯ високого ступеня злоякісності.

Чому необхідно направляти пацієнок з РЯ на *BRCA*-тестування? По-перше, *BRCA*-тестування пацієнок з РЯ допомагає оцінити ризик розвитку іншого раку у пацієнок з *BRCA*-мутацією (наприклад раку грудної залози), оцінити ступінь ризику розвитку пухлин у родичів пацієнтки, що, у свою чергу, є дуже важливим для ранньої діагностики й лікування.

По-друге, наявність у пацієнтки *BRCA*-мутації змінює підходи до її лікування, оскільки такі хворі є чутливішими до платиновмісної хіміотерапії, антрациклінів, гемцитабіну і до PARP-інгібіторів (олапариб).

По-третє, *BRCA*-статус є важливим прогностичним фактором поряд зі стадією захворювання, гістологічним підтипом пухлини та ступенем хірургічної циторедукції. Пацієнткам з *BRCA*-мутацією завжди важливо виконувати оптимальну циторедукцію.

Тож *BRCA*-тестування рекомендоване всім пацієнткам, яким встановлено діагноз РЯ. Для цього можна направляти пацієнок на скринінговий тест методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення 8 найчастіших мутацій *BRCA* — це спільний проект компанії AstraZeneca з центром лабораторної діагностики «Сінево» та Асоціації гінекологічних онкологів України, в рамках якого пацієнтки можуть пройти тестування безкоштовно.

Якщо при *BRCA*-тестуванні мутацію виявлено, то це випадок *BRCA*-асоційованого РЯ. Якщо і в такому разі *BRCA*-мутацію не визначено, то можна призначити, наприклад, Color-тест, при якому в якості матеріалу може використовуватися слина чи кров, який включає аналіз на наявність всіх (частих та рідкісних) гермінальних мутацій у 30 генах, у тому числі в *BRCA1* і *BRCA2* та в генах, пов'язаних з дефіцитом гомологічної рекомбінації. Якщо ж мутація не визначена, то можна рекомендувати пацієнтці провести секвенування нового покоління (next generation sequencing — NGS), при якому в якості матеріалу може використовуватися пухлинна тканина та визначаються як гермінальні, так і соматичні мутації *BRCA*.

Скринінговий ПЛР-тест цільної крові дозволяє визначити 8 найбільш частих *BRCA*-мутацій, що охоплює 40% таких мутацій, які визначають найчастіше. Секвенування нового поко-

ління по крові дозволяє додатково виявити до 80% мутацій при *BRCAm*-асоційованому РЯ. Оптимальним біоматеріалом для тестування методом секвенування нового покоління, що дозволяє визначити до 100% усіх випадків *BRCAm*-асоційованого РЯ, є гістологічний блок з пухлинною тканиною.

Сучасні рекомендації та настанови Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), Європейського товариства гінекологічної онкології (European Society of Gynaecological Oncology — ESGO) говорять про необхідність *BRCA*-тестування для пацієнок з РЯ. Зокрема, у рекомендаціях Європейського товариства гінекологічної онкології наголошується про необхідність генетичного тестування пацієнок з низькодиференційованим РЯ у тому числі за відсутності онкологічних захворювань в сімейному анамнезі.

В організмі людини щодня відбувається 10–20 тис. розривів ДНК. Ці розриви можуть бути одонитковими або двонитковими. У свою чергу, для відновлення цих розривів існують відповідні механізми репарації. Ключову роль у відновленні одониткових розривів відіграють білки PARP, а у відновленні двониткових — білки *BRCA 1*, *BRCA 2*. Саме *BRCA*-гени контролюють у клітині основний механізм відновлення двониткових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації.

У 2005 р. було відкрито PARP-інгібітори і опубліковано результати дослідження селективної редукції пухлини шляхом застосування PARP-інгібування в разі наявності *BRCA*-мутації в пухлинній тканині.

Л. Гірагосова детально зупинилася на механізмах функціонування білка PARP у клітині. Ферменти PARP, найбільш вивченим з яких є PARP-1 — ключові білки, необхідні для ефективного відновлення одониткових розривів. PARP розпізнає одониткові розриви і зв'язується з ними. Після цього білок PARP залучає інші фактори, необхідні для ефективної репарації різних пошкоджень основ ДНК. Після відновлення ДНК білок PARP руйнується.

ЯК ЖЕ ПРАЦЮЄ PARP-ІНГІБІТОР ОЛАПАРИБ?

Механізм дії PARP-інгібітора олапарибу полягає в тому, що він приєднується до білка PARP і блокує його. Таким чином, відновлення одониткових розривів ДНК не відбувається. У процесі поділу клітини одониткові розриви перетворюються на двониткові, оскільки відповідно до принципу комплементарності формується дочірня ДНК з таким самим розривом. У нормальній клітині відбувається відновлення двониткових розривів ДНК завдяки використанню шляху гомологічної рекомбінації, що забезпечує виживання клітин. Якщо ж мова йде про пухлинні клітини з *BRCA*-мутацією, де існує дефіцит гомологічної рекомбінації, відбувається накопичення двониткових розривів і їх відновлення за допомогою ненадійних методів репарації, що призводить до накопичення помилок у генному матеріалі, що врешті-решт призводить до загибелі клітини. Таким чином, препарат олапариб шляхом пригнічення функції PARP ферменту у поєднанні з мутацією *BRCA* селективно викликає загибель ракових клітин.

Які існують біомаркери чутливості до PARP-інгібіторів? По-перше, це клінічні біомаркери, до яких належать високозлоякісний серозний гістологічний підтип пухлини, ступінь платиновичувості і кількість попередніх ліній терапії, а також тривалість безплатинового періоду. По-друге, це лабораторні біомаркери, що включають порушення (дефіцит) гомологічної рекомбінації і *BRCA1/2*-мутації.

ЛІНПАРЗА (олапариб) — PARP-інгібітор з більш ніж 5-річними даними довгострокових спостережень, оскільки 15% *BRCAm*-позитивних пацієнок отримували терапію більш ніж 5 років згідно з результатами дослідження STUDY 19. При цьому якість життя хворих у групі олапарибу і плацебо була подібною. Це говорить про те, що ЛІНПАРЗА дає можливість пацієнткам з *BRCA*-мутацією жити довше без рецидиву.

У дослідженні STUDY 19 оцінювали ефективність і безпеку препарату ЛІНПАРЗА в лікуванні пацієток з *BRCAm*-позитивним РЯ. Результати цього дослідження продемонстрували, що підтримуюча монотерапія препаратом ЛІНПАРЗА статистично достовірно збільшує медіану ВВП на 6,9 міс у пацієток з *BRCAm*-позитивним рецидивуючим платинопочувливим РЯ в порівнянні з плацебо. Так, медіана ВВП становила 11,2 міс в групі олапариба в порівнянні з 4,3 міс у групі плацебо. Застосування олапариба дозволяє знизити ризик прогресування захворювання або смерті на 82% в порівнянні з групою, що одержувала плацебо. Таким чином, пацієткам з *BRCAm*-позитивним рецидивуючим платино-чутливим РЯ ЛІНПАРЗА дає можливість продовжити боротьбу із захворюванням.

Результати додаткового аналізу загальної виживаності за винятком центрів, де після прогресування у пацієток з групи плацебо здійснена зміна терапії (кросовер) є перехоном на олапариб, продемонстрували статистично достовірне збільшення загальної виживаності на 8,3 міс у групі олапарибу в порівнянні з плацебо і зниження ризику смерті на 48%.

Таким чином, у цьому дослідженні було виявлено значну перевагу застосування препарату ЛІНПАРЗА як підтримуючої монотерапії у пацієток з серозним епітеліальним рецидивуючим *BRCAm*-позитивним РЯ, чутливим до лікування препаратами платини в порівнянні з плацебо.

Профіль безпеки й переносимості ЛІНПАРЗИ дозволяє пацієткам довго залишатися на підтримуючій монотерапії препаратом без зміни якості життя. Тільки 6% хворих припинили прийом препарату олапариб у зв'язку з розвитком побічних явищ, аналогічний показник для групи плацебо становив 2%. Близько 75% побічних реакцій, про які повідомлялося після 2 років прийому препарату ЛІНПАРЗА, віднесені до слабкої або помірної тяжкості.

Далі доповідач детально зупинилася на рекомендаціях NCCN та ESMO щодо тактики введення пацієнтів з рецидивуючим РЯ.

Обидві організації у своїх рекомендаціях підтримують призначення PARP-інгібіторів, в тому числі і олапарибу, у якості підтримуючої терапії після відповіді на лікування препаратами платини.

Л. Гірагосова представила до уваги учасників вебінару клінічний випадок пацієнтки з РЯ і *BRCA*-мутацією. Хвора віком 59 років без обтяженої спадковості й онкологічних захворювань у родичів звернулася до гінеколога зі скаргами на біль в гіпогастральній ділянці, була виявлена пухлина лівого яєчника, рівень СА-125 становив 123,18 Од/мл. Була виконана первинна оптимальна циторедукція, проведено 6 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії (циклофосфамід + доксорубіцин + цисплатин). ВВП до першого рецидиву становила 4 міс. Далі було проведено 6 циклів поліхіміотерапії (наклітаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 4) і виконана вторинна циторедукція. Другий рецидив розвинувся через 8 міс після завершення лікування. Було призначено 6 циклів поліхіміотерапії (гемцитабін 1000 мг/м² в 1,8 доби + карбоплатин — АUC 5), після завершенні якої пацієнтка отримує підтримуючу терапію — олапариб 400 мг (8 капсул) 2 рази на добу. На даний час ВВП після завершення останньої хіміотерапії становить більше 17 міс. При застосуванні олапарибу були зафіксовані такі побічні ефекти: слабкість І ступеня, нудота І ступеня. Гематологічні показники в межах норми, рівень СА-125 становив 4,8 Од/мл.

Підводячи підсумки, Л. Гірагосова зазначила, що ЛІНПАРЗА — PARP-інгібітор, клінічні переваги якого підтверджені результатами тривалого спостереження (5 і більше років), які демонструють ефективність і безпеку препарату в якості підтримуючої терапії платинопочувливого рецидивуючого серозного РЯ, асоційованого з мутацією *BRCA* 1/2. Таким чином, включення препарату ЛІНПАРЗА в схему лікування дозволяє досягти тривалого контролю захворювання у цієї групи пацієток.

Євгенія Гончарук