

МОЖЛИВІСТЬ

ПЕРЕОСМИСЛИТИ

ЛІНПАРЗА — перший* зареєстрований в Україні PARP інгібітор, що пропонує альтернативу хіміотерапії пацієнтам з метастатичним HER2-негативним раком молочної залози з гермінальною мутацією в генах BRCA1/2¹

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олапарibu. **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, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), у 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, фаллопієвих 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 місцевो-поширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводилися 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 їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю під час лікування та протягом 1 міс після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічна дія.** Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими у клінічних дослідженнях на тлі монотерапії олапарibu (≥ 10% пацієнток), були нудота, блювання, діарея, диспепсія, втомиленість, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфopenія, 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 фаллопієвих 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, закритих плівковою оболонкою. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах 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) 391-52-82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Реєстраційні свідоцтва UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02, Наказ МОЗ від 30.11.2020 р. N92759. Термін дії ПП з 30.11.2020 до 30.11.2025 р. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2021.

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

* Станом на травень 2021 р. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA).

Реєстраційні свідоцтва UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02, Наказ МОЗ від 30.11.2020 р. N92759. Термін дії ПП з 30.11.2020 до 30.11.2025 р.

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.

Сучасні підходи до ведення пацієнтів з *BRCA*-асоційованим раком грудної залози

22 травня 2021 р. за ініціатииви Всеукраїнської асоціації безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів та підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика відбулася Національна науково-практична фахова школа у форматі прямої онлайн-трансляції: «Сучасна онкомамологія. Підходи до ведення *BRCA*-асоційованого раку грудної залози». У рамках заходу було розглянуто низку актуальних питань сучасної онкомамології, зокрема, було наголошено на необхідності впровадження скринінгових програм з метою раннього виявлення раку грудної залози, розглянуто ключові тригерні фактори, що підвищують ризик розвитку раку грудної залози, а також окреслено сучасні підходи до лікування цієї онкопатології, зокрема пов'язаного із *BRCA*-мутаціями. У цьому контексті низка доповідачів акцентувала увагу на важливості проведення молекулярного тестування на наявність *BRCA*-мутацій у разі наявності відповідних показань до нього, адже своєчасне їх виявлення дозволяє обрати оптимальну схему лікування та вжити заходів щодо профілактики онкологічних захворювань у рідних пацієнта, якщо мутації належать до спадкових.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РГЗ В СВІТІ ТА УКРАЇНІ: ВАЖЛИВІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ СКРИНІНГОВИХ ПРОГРАМ



Захід відкрив Іван Іванович Смолянко, доктор медичних наук, професор, онкохірург, завідувач науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку МОЗ України, представивши доповідь на тему «Рак грудної залози: статистика захворюваності та смертності в Україні. Сучасні підходи до скринінгу та діагностики». Рак

грудної залози (РГЗ) посідає перше місце в світі серед онкологічних захворювань за кількістю нових випадків, що виявляються щорічно. Поряд із цим він займає провідні позиції і за показниками смертності. Найбільше нових випадків захворювання на РГЗ виявляють у розвинутих країнах, зокрема, в США, Канаді, країнах Європи, Австралії, Японії та ін. При цьому показники смертності вищі в економічно менш розвинутих країнах.

В Україні РГЗ також посідає перше місце серед онкологічних захворювань за кількістю нових випадків, що фіксуються щорічно. При цьому ця локалізація із великим відривом випереджає інші за рівнем захворюваності, акумулюючи 20,3% у структурі нозологічних форм злоякісних новоутворень населення України. Другу позицію займають немеланомні захворювання шкіри із 12,9%.

У 2019 р. в Україні зареєстровано 14 855 нових випадків РГЗ: 135 — у чоловіків та 14 720 — у жінок (без урахування АР Крим, м. Севастополь, Донецької, Луганської областей). Захворюваність становила 38,0 на 100 тис. осіб (65,0 — серед жіночого населення). Серед пацієнтів, у яких було діагностовано РГЗ, I стадію відмічали у 20,2%, II стадію — у 50,9%, III стадію — у 16,0%, IV стадію — у 10,1%. Смертність становила 13,6 на 100 тис. (22,3 — у жінок). Загалом у 2019 р. зареєстровано 5472 смерті від РГЗ, а летальність впродовж року становила 8,5%.

Найбільша поширеність РГЗ у розрізі регіонів України спостерігається у південно-східних та центральних областях,

а також у м. Київ. Щодо вікової структури захворюваності, то ризик захворіти на РГЗ значно зростає після 50 років.

ДИНАМІКА ТА ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА СМЕРТНОСТІ ВІД РГЗ ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

За прогнозними оцінками, до 2050 р. захворюваність на РГЗ в Україні серед жіночого населення зростає на 20,6% та досягне 18,5 тис. нових випадків, а смертність знизиться на 20,0% і не перевищить 4,2 тис. осіб. Наразі 5-річна виживаність пацієнтів з РГЗ в Україні становить 53,8%, для порівняння цей показник для Європи становить 81,8%, а для США — 89,2%.

Серед причин низької виживаності пацієнтів з РГЗ у Східній Європі називають брак державних коштів; відсутність національних планів боротьби з раком; пізня або неповна реалізація скринінгових програм; децентралізація лікування раку та обмежений доступ до стандартів терапії.

У 2003 р. Рада Європи рекомендувала реалізацію програми скринінгу раку на основі європейських принципів передової практики. Основою для цього рішення стали дані Міжнародного агентства з вивчення раку (International Association for Cryptologic Research — IACR) при ВООЗ, учасники організованої скринінгової програми для проходження маммографії (50–69-річні жінки в 2-річних інтервалах), на 35% рідше вмирають від раку грудної залози. Наразі маммографія вважається золотим стандартом скринінгу РГЗ у жінок віком старше 40 років у світі. Скринінгові програми РГЗ знижують смертність від РГЗ на 25% та скорочують витрати на лікування в 7 разів у разі виявлення на ранній стадії. Виживаність пацієнтів протягом 15 років при виявленні на стадії 0 становить 75%. За даними рандомізованих досліджень, зниження смертності в результаті скринінгу у пацієнтів віком до 40 років — менше 3%, 40–49 років — 17% та більше 50 років — 32%.

Найбільше охоплення маммологічним скринінгом спостерігається у США, Канаді, країнах ЄС, Японії, Австралії та ін. В Україні немає державної програми, яка б забезпечувала організацію маммологічного скринінгу. Львівська обл. — єдина в Україні, де за підтримки Світового банку впроваджується скринінгова програма «Онкопревенція» у сфері онкомамології.

Авторитетні онкологічні товариства також рекомендують проведення маммологічного скринінгу. Так, ЕСМО рекомендує регулярну маммографію (зазвичай кожні 2 роки) жінкам у віці 50–69 років (після обговорення ризиків/переваг із жінкою, яка підлягає дослідженню).

ЕСМО рекомендує проводити скринінг на РГЗ у пацієнок з сімейним анамнезом. Зокрема, щорічно проводити магнітно-резонансну томографію (МРТ) молочної залози одночасно або чергуючи із маммографією жінкам з сімейним анамнезом РГЗ, із доведеною мутацією *BRCA* або без неї кожні 6 міс. Скринінг слід

починати на 10 років раніше за наймолодший випадок у родині. Експерти Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) не дійшли спільної думки щодо використання ультразвуку. Вважається, що щорічний скринінг за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) у поєднанні з мамографією дозволяє виявити захворювання на більш ранній стадії порівняно з мамографічним скринінгом.

Національна онкологічна мережа (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) рекомендує щорічні клінічні обстеження груп ризику та скринінгову мамографію жінкам віком 40 років та старше без власного ризику. Також NCCN рекомендує щорічне проведення МРТ як доповнення до скринінгової мамографії та клінічного обстеження молочної залози у жінок віком ≥ 25 років з генетичною схильністю до РГЗ. Для осіб, що мають сімейний анамнез, що передбачає генетичну схильність, NCCN радить проводити скринінг на спадковий РГЗ та рак яєчників (РЯ):

- жінкам з мутацією *BRCA1/2* у віці ≥ 18 років рекомендується регулярно (шомісяця) проводити самостійне обстеження грудної залози та раз на 6 міс — клінічне обстеження залози у віці ≥ 25 років;
- жінкам з мутацією *BRCA1/2* у віці 25–29 років рекомендується проходити щорічний скринінг МРТ грудної залози;
- жінкам із мутацією *BRCA1/2* у віці >30 років рекомендується робити щорічну мамографію та МРТ.

Втім існують розбіжності і немає єдиної думки щодо ролі скринінгу у жінок віком 40–49 років, а також щодо використання ультразвуку згідно з ESMO. Немає консолідованої позиції щодо точного впливу мамографічного скринінгу на зниження смертності від РГЗ. У ході огляду рандомізованих контрольованих мамографічних досліджень у Великобританії було оцінено зниження відносної смертності від РГЗ у 20% у жінок віком 50–70 років. Таким чином, мамографічний скринінг та програми інформування населення разом з поліпшенням лікувальних підходів можуть сприяти зниженню смертності від РГЗ.

РОЛЬ МУТАЦІЙ ГЕНІВ *BRCA* У РОЗВИТКУ РГЗ



Тему значення мутацій генів *BRCA1/2* для канцерогенезу продвожив **Сергій Вікторович Клименко**, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів і трансплантації кісткового мозку Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони

здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Клітини нашого організму мають широкий спектр механізмів, які забезпечують їх виживання навіть у разі пошкодження ДНК. Наразі виділяють 5 основних механізмів відновлення пошкоджень у ДНК, серед них 2 здатні відновлювати дволанцюгові розриви ДНК: негомологічне з'єднання кінців (Non-homologous end joining — NHEJ) та гомологічна рекомбінація (homologous recombination repair — HRR). Гомологічна рекомбінація — це консервативний процес, який зазвичай відновлює оригінальну послідовність ДНК, а негомологічне з'єднання кінців — це дешо простіший процес, що допускає можливість помилок.

Білки *BRCA1/2* беруть участь у процесі репарації двониткових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. У разі мутації генів *BRCA1/2* дефекти білків *BRCA1* і/або *BRCA2* мо-

жуть призводити до неможливості відновлення двониткових розривів за допомогою HRR-шляху. У такому разі будуть задіяні інші механізми репарації двониткових розривів, які є менш консервативними та нездатні виключити накопичення великої кількості помилок у первинній структурі ДНК, викликаючи геномну нестабільність, наслідком чого є підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень, у тому числі РГЗ.

Мутації генів *BRCA1/2* можуть бути спадковими або соматичними. Спадкові мутації *BRCA1/2* відбуваються в статевих клітинах і можуть передаватися потомству. У результаті кожна клітина ембріона містить означену мутацію. Кожна клітина дорослої людини містить мутацію і може передаватися нащадкам. Спадкові мутації *BRCA1/2* обумовлюють спадковий онкологічний синдром. Соматична мутація виникає спонтанно протягом життя людини, викликана внутрішніми або зовнішніми факторами. Соматична мутація наявна тільки в клітинах, що пішли від клітини, у якій виникла мутація. Соматичні мутації відсутні в статевих клітинах та клітинах ембріона. Вони відбуваються спонтанно в будь-якому типі клітин після народження і не передаються потомству. Цей вид мутацій обумовлює $\approx 90\%$ усіх злоякісних новоутворень.

BRCA1 і *BRCA2* були одними з перших генів, мутація яких була безпосередньо пов'язана з раком, і залишаються двома з найбільш вивчених. Наявність *BRCAm* підвищує ризик розвитку РГЗ, РЯ, підшлункової та передміхурової залози. Так, ризик розвитку РГЗ протягом життя для загальної популяції (серед жінок) становить 12,9%, а для носіїв *BRCA1* та *BRCA2* — 65 та 45% відповідно. На ризик розвитку раку впливають різновид мутацій — *BRCA1* або *BRCA2*, а також вік носіїв генів. Гермінальні (спадкові) мутації *BRCA1/2* значно підвищують ризик розвитку раку, зокрема РГЗ.

Поширеність мутацій *BRCA1/2* вища серед пацієнтів із сімейним анамнезом РГЗ або РЯ. У цілому у пацієнтів з наявністю в сімейному анамнезі раку молочної залози або РЯ поширеність *BRCAm* становить близько 24%. У 15% жінок з РГЗ є родич із цим захворюванням. За наявності одного близького родича з РГЗ ризик розвитку захворювання подвоюється, а у разі наявності двох близьких родичів з РГЗ — потроюється.

Загальна поширеність мутацій в генах *BRCA1/2* при РГЗ точно не визначена. Поширеність *BRCA*-мутацій у пацієнтів з РГЗ становить 5%. Згідно з оцінками, близько 7% випадків РГЗ пов'язані з гермінальними мутаціями *BRCA1/2* і ще 3% — із соматичними. Однак у зв'язку з наявністю мутацій-«засновників» (наприклад євреї Ашкеназі) в деяких географічних регіонах ці показники є вищими.

Залежно від рецепторного статусу пухлини РГЗ поділяють на наступні підтипи: гормонопозитивний (ГР+)/HER2-, ГР-/HER2+, ГР+/HER2+ та тричі негативний РГЗ (ТНРГЗ), які відмічають у 73,1; 4,7; 10,8 та 11,4% хворих на РГЗ відповідно. Мутації *BRCA* виявляють у більшій кількості пацієнтів з ТНРГЗ у порівнянні з пацієнтами з ГР+ пухлинами. У більшості випадків у пацієнтів з ТНРГЗ відмічають мутацію гена *BRCA1*, а у хворих із пухлинами з ГР+ статусом — мутацію *BRCA2*.

Гермінальні мутації *BRCA1/2* при РГЗ виявляють у:

- ≈ 1 із 17 пацієнток з ГР+ РГЗ ($\approx 65\%$ популяції хворих на РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA1/2*) — більшість із цих мутацій відносяться до гена *BRCA2*;
- ≈ 1 із 6 пацієнток з ТНРГЗ (30% популяції хворих на РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA1/2*) — більшість із цих мутацій відносяться до гена *BRCA1*.

Загалом мутації *BRCA1/2* відмічають приблизно у 17% пацієнтів з ТНРГЗ та у 6% з ГР+.

ВПЛИВ МУТАЦІЙ *BRCA* НА ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ

Професор С.В. Клименко відмітив, що, як і спорадичний РГЗ, пухлини з мутаціями *BRCA* найчастіше є інвазивними протоковими карциномами (близько 80%), але частота інших гістологічних підтипів раку в рамках даної підкатегорії відрізня-

ється. При мутаціях *BRCA1* спостерігається низька частота інвазивної долькової карциноми — 2,2%, при мутаціях *BRCA2* цей показник становить 8,4%. РГЗ з мутаціями *BRCA*, як правило, є злоякіснішими, ніж спорадичний РГЗ. Рівень злоякісності також залежить від експресії маркера проліферації Ki67.

Генетично-асоційовані пухлини грудної залози характеризуються значним темпом зростання і високою проліферативною активністю. Так, час подвоєння пухлини у носіїв мутацій *BRCA1/2* становить 45 днів, а за відсутності цих мутацій — 84 дні.

Для *BRCA1*-асоційованого РГЗ характерний високий ступінь злоякісності, тричленегативний підтип (ТНПГЗ), висока проліферативна активність.

BRCA2-асоційований РГЗ характеризується переважанням естроген-рецептор позитивного (EP+), прогестерон-рецептор позитивного (PP+), HER2/neu-підтипів та не відрізняється за своїми характеристиками від спорадичних пухлин.

При EP+-захворюванні з мутаціями *BRCA* пацієнти, як правило, мають вищі показники рецидивування в порівнянні з особами зі спорадичним захворюванням. Пацієнти з HER2-, GP+ метастатичним РГЗ і пацієнти з ТНПГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* часто відрізняються молодим віком: 75% з них — до 45 років. Тоді як середній вік на момент встановлення діагнозу спорадичного РГЗ становить 62 роки. Середній вік пацієнтів на момент діагностування з GP+ РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* та ТНПГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* — 44 та 40 років відповідно. Крім того, частота як EP-, так і тричі негативних пухлин, мабуть, зменшується з віком на момент діагностування РГЗ у носіїв мутації *BRCA1* і збільшується з віком на момент виявлення у носіїв мутації *BRCA2*. До того ж пацієнти з мутаціями *BRCA1* мають особливо високий ризик розвитку ТНПГЗ у віці <35 років.

Здебільшого у пацієнтів з мутацією *BRCA2* відмічають вищий ступінь ураження лімфовузлів порівняно з пацієнтами з мутацією *BRCA1*. Так, у 34% хворих з мутацією *BRCA1* виявляли захворювання з ураженням лімфовузлів у порівнянні з 50% пацієнтів з *BRCA1* і 57% пацієнтів з мутацією *BRCA2*.

Пацієнти з РГЗ та мутацією *BRCA* більш схильні до розвитку метастазів у головному мозку в порівнянні з хворими зі спорадичним РГЗ. Прогноз перебігу захворювання несприятливий, загальна виживаність становить лише 7 міс з моменту метастазування в головний мозок у пацієнтів з інвазивним РГЗ I–III стадії з мутаціями *BRCA*.

Таким чином, пацієнти з РГЗ та мутаціями *BRCA* мають різні характеристики пухлини в порівнянні зі спорадичною популяцією. РГЗ з мутаціями *BRCA* характеризується більш агресивним фенотипом, ніж спорадичний РГЗ. Так, основні відмінності *BRCA*-асоційованого РГЗ порівняно зі спорадичним РГЗ включають: вищий ступінь злоякісності; молодший вік пацієнтів, вища ймовірність метастазування у головний мозок. Тому підходи до менеджменту пацієнтів з *BRCA*-асоційованим РГЗ відрізняються від таких у хворих на спорадичний РГЗ.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ДІАГНОСТИКА ПРИ РГЗ: *BRCA*-ТЕСТУВАННЯ — КОЛИ, КОМУ ТА НАВІЩО?

Враховуючи особливості перебігу та лікування *BRCA*-асоційованого РГЗ, а також його спадковий характер у разі гермінальних мутацій, професор С.В. Клименко акцентував увагу на необхідності своєчасного тестування пацієнтів з раннім РГЗ на наявність *BRCA*-мутацій, особливо у випадку пацієнтів із HER2- РГЗ та ТНПГЗ. Оскільки позитивний *BRCA*-статус при РГЗ дає додаткові можливості в лікуванні пацієнтів та профілактиці розвитку певних локалізацій онкопатології у їх родичів, зокрема дітей. Важливо пам'ятати, що гермінальні мутації *BRCA* можуть успадковуватися від батьків дітьми, що значно підвищує ризик розвитку певних видів раку у останніх.

Серед пацієнок з РГЗ тестування на наявність мутацій *BRCA* допомагає визначити більш чутливих до платиновмісних

хімотерапії, антрациклінів і до таргетних препаратів, а також хворих, для яких проведення органозберігаючих операцій є недовільним навіть на ранніх стадіях. Це зумовлює необхідність визначення мутацій *BRCA* для вибору правильної тактики лікування і поліпшення його результатів.

Професор навів міжнародні рекомендації щодо тестування пацієнтів з РГЗ на наявність мутацій *BRCA*, що ґрунтуються на двох головних критеріях: сімейний анамнез щодо РГЗ і/або РЯ та індивідуальний ризик. Так, у осіб із сімейним анамнезом РГЗ/РЯ відмічають вищу поширеність мутацій *BRCA*, ніж у осіб без такого сімейного анамнезу. Крім того, мутації *BRCA* виявляють у 39% пацієнтів з РГЗ, у яких у ≥1 родича першого або другого ступеня споріднення було діагностовано РЯ. Настанови рекомендують тестування не тільки тих пацієнтів, у кого в сімейному анамнезі був РГЗ або РЯ. Інші фактори, включаючи вік пацієнта, наявність контрлатерального РГЗ і наявність у пацієнта ТНПГЗ, є додатковими факторами ризику носійства мутацій *BRCA*.



Детальніше на визначених міжнародних підходах до тестування на наявність *BRCA*-мутацій зупинився Дмитро Олександрович Шапочка, молекулярний генетик, медичний директор лабораторії «Precis». Відповідно до настанови NCCN рекомендується проводити тестування на *BRCA*-мутації всім пацієнтам з РГЗ, у яких захворювання було діагностовано в 45 років і раніше, а також хворим на РГЗ у віці

46–50 років за наявності сімейної історії або додаткового первинного РГЗ, пацієнтам старше 60 років з ТНПГЗ і незалежно від віку за наявності персональної та сімейної історії. Також тестування на *BRCA* рекомендується пацієнтам єврейського походження Ашкеназі.

Аналогічні рекомендації з деякою поправкою на вік вводить і ESMO. У рекомендаціях ESMO зазначено, що тестування на гермінальні мутації *BRCA* слід пропонувати пацієнтам з раннім раком молочної залози в групах високого ризику.

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОВЕДЕННЯ ТЕСТУВАННЯ НА ВИЯВЛЕННЯ МУТАЦІЙ *BRCA*

Алгоритм *BRCA*-тестування включає вибір матеріалу і методу дослідження, а також інтерпретацію його результатів. Матеріалом для проведення дослідження може бути тканина пухлини, кров або слина. У тканинах пухлини виявляються як соматичні, так і спадкові мутації. Під час визначення наявності у пухлині мутацій генів *BRCA* необхідно уточнити, є ці мутації спадковими або соматичними, при цьому проводять подальше тестування крові або слини на наявність *BRCA*-мутацій, оскільки в даному біологічному матеріалі виявляються тільки спадкові мутації.

Що стосується методу виявлення мутацій, то використовуються ПЛР для виявлення поширених мутацій і NGS-секвенування, яке дозволяє виявити всі мутації. Варто звернути увагу на те, що метод ПЛР дозволяє виявити лише певні мутації, на виявлення яких розрахована конкретна тест-система. Як правило, це найпоширеніші мутації *BRCA*. Відповідно даним досліджень, в українській популяції хворих поширені мутації генів *BRCA 1/2* виявляються у 8% випадків, а рідкісні мутації цих генів - аж у 16% випадків. У свою чергу, NGS-секвенування здатне виявити всі мутації у генах *BRCA* у біологічному матеріалі, який тестується, що дуже важливо для призначення лікування. Варто відмітити, що наразі виконання цього виду тестування займає здебільшого 2–4 тиж.

Далі на підставі отриманих даних проводиться інтерпретація результатів дослідження, яка включає класифікацію мутацій і визначення їх клінічного значення. Клінічне значення мають патогенні і ймовірно патогенні варіанти. У деяких випадках слід звертати увагу на варіанти невизначеного значення.

ХІРУРГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З *BRCA*-АСОЦІЙОВАНИМ РГЗ

Особливості перебігу РГЗ з мутаціями *BRCA* впливають на підходи до ведення пацієнта, у тому числі і в контексті оцінки доцільності проведення органозберігаючої операції. Відомо, що у хворих з мутаціями *BRCA* відмічають підвищений ризик розвитку рецидиву контралатерального і іпсилатерального РГЗ. Було проведено метааналіз 10 досліджень, присвячених безпеці операції зі збереженням грудей у носіїв мутації *BRCA* у порівнянні з контрольною групою. У цілому за результатами метааналізу не було виявлено суттєвих загальних відмінностей у ймовірності іпсилатерального рецидиву РГЗ між пацієнтами з мутацією *BRCA* та без. Однак в дослідженнях із середньою тривалістю спостереження ≥ 7 років відмічався значно вищий ризик розвитку іпсилатерального рецидиву РГЗ у пацієнтів з мутаціями *BRCA*. Аналіз також виявив, що у хворих з мутаціями *BRCA* відмічали значно вищий ризик розвитку контралатерального РГЗ у порівнянні з пацієнтами без мутацій *BRCA*. Це відкриття було підкріплено даними дослідження, проведеного Кріге з співавторами, яке показало, що контралатеральний РГЗ з більшою ймовірністю розвивається у пацієнтів з мутаціями *BRCA1*, ніж у хворих зі спорадичним РГЗ. У пацієнтів з мутаціями *BRCA1* також можуть виявляти вищий ризик розвитку контралатерального РГЗ, ніж у хворих з мутаціями *BRCA2*. Варто відмітити, що у пацієнтів з мутаціями *BRCA* нижчим є рівень органозберігаючих операцій та вони отримують переваги від профілактичної контралатеральної променевої терапії.



Ще детальніше тему особливостей хірургічного лікування РГЗ за наявності *BRCA*-мутацій розкрив **Микола Федорович Анікусько**, завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру. Хоча генетичне тестування доступне вже протягом останніх 20 років, близько 95% здорових носіїв мутації *BRCA* не знають про свій статус.

Багато носіїв мутацій, у яких розвивається рак, все ще залишаються неідентифікованими. Тому важливо виявляти всіх жінок — носіїв мутації *BRCA1* або *BRCA2* до розвитку у них первинного раку. Крім того, виявлення носіїв підвищує точність прогнозу і планування лікування. Недооцінка ризику носійства негативно позначається на профілактиці РГЗ і може підвищити захворюваність і смертність.

На жаль, в Україні відсутня мережа генетичних консультацій. Генетичні консультації здійснюються на базі розрізаних центрів і часто доступ до них обмежений. Генетична допомога починає зароджуватися при центрах репродуктивного здоров'я, онкологічних центрах і має перспективи для розвитку. Найчастіше лікар-гінеколог, гінеколог-ендокринолог, мамолог або онколог бере на себе сурогатну функцію «генетичного консультанта».

Часто хірург-онколог першим оцінює індивідуальні ризики. Оцінка ризику — багатоетапний процес і вимагає

додаткового часу. Додатковою перешкодою є відсутність консультантів-генетиків в більшості онкологічних клінік України.

Для ідентифікації пацієнтки, якій потрібне генетичне тестування, необхідно:

- зібрати сімейний анамнез;
- гарантувати, що сімейна історія є вичерпною;
- аналізувати дані сімейного анамнезу, використовуючи моделі ризику, досвід і іноді інтуїцію;
- переконати пацієнтку провести тестування.

У 5–10% пацієнтів з РГЗ і в 15–20% хворих на РЯ виявляється генетична схильність. Аутосомно-домінантне успадкування окремих генів є найбільш важливим механізмом формування генетичної схильності до розвитку РГЗ, а генетичні тести — інструмент виявлення мутацій, що сприяють розвитку онкологічного процесу. Необхідно інформувати пацієнтів з виявленою схильністю до розвитку онкологічного процесу про можливі наслідки і запропонувати їм програму зі зниження даного ризику.

Мутації гена *BRCA1*, що знаходиться в хромосомі 17 (17q21), визначається в 30–40% випадків усіх спадкових РГЗ. Наявність мутації *BRCA1* конвертується в 85% довічний ризик розвитку РГЗ (для порівняння для загальної популяції цей показник становить 10%) і 40–50% ризик розвитку РЯ. Успадкування гена РГЗ може відбуватися з боку батька або матері.

Мутації гена *BRCA2*, що знаходиться в хромосомі 13 (13q12-13), спричиняють ранній розвиток РГЗ у жінок.

Фактори, що вказують на необхідність генетичного дослідження:

- відомий факт наявності генетичної схильності у члена сім'ї;
 - 2 і більше випадків первинного РГЗ в сім'ї;
 - 2 і більше випадків РГЗ у родичів по одній з ліній;
 - РГЗ, виявлений у родичів 1–2-ї лінії у віці до 45 років;
 - рак яєчників, фаллопєєвих труб, канцероматоз очеревини у родичів по лінії жінки.
- Наявність в особистому або сімейному анамнезі ≥ 3 видів раку:
- підшлункової залози, ендометрія, щитовидної залози, нирки або дифузна форма раку шлунка;
 - рак передміхурової залози (Gleason ≥ 7);
 - саркома;
 - карцинома наднирників;
 - пухлина головного мозку;
 - гамартоматозний поліп шлунково-кишкового тракту;
 - дерматологічні прояви і/або макроцефалія;
 - РГЗ у чоловіка в сім'ї.

Результати тестування можуть впливати на медичну тактику ведення хворих або членів сім'ї. У разі виявлення мутації *BRCA* рекомендовано активне спостереження, яке має починатися на 10 років раніше порівняно з часом розвитку захворювання у родичів, і включати: щомісячне самообстеження молочних залоз, починаючи з пізнього підліткового періоду, клінічні обстеження кожні півроку, починаючи з 20 років, щорічне маммографічне обстеження, починаючи з віку 25–35 років, кожні півроку проведення скринінгу РЯ з обов'язковим дослідженням органів таза, трансвагінальним ультразвуковим дослідженням і вивчення маркера СА-125.

Найбільш поширеними гермінальними мутаціями *BRCA* є у пацієнтів з РГЗ люмінального підтипу А і В та HER2- і ТНПГЗ, на які припадає 66 та 16% всіх випадків РГЗ відповідно. Серед HER2- РГЗ люмінального типу А і В мутації *BRCA* відмічають у 6%, а серед ТНПГЗ — у 17% випадків.

Одним із можливих варіантів лікування *BRCA*-асоційованого РГЗ є призначення неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) з подальшим розглядом можливостей профілактичного хірургічного втручання. Цей початковий етап лікування дозволяє виявити пацієнток зі сприятливим перебігом. Отримання повної клінічної відповіді на НПХТ дозволяє говорити про низький ризик розвитку рецидиву у пацієнта, що обумовлює відсутність потреби у призначенні подальшої променевої терапії (якщо немає уражень лімфатичних вузлів)

та хіміотерапії. Однак таким хворим може бути рекомендоване проведення профілактичного хірургічного втручання. Якщо ж клінічна відповідь на фоні НПХТ не була досягнута, то пацієнта відносять до групи високого ризику рецидиву, що вимагає перегляду схеми лікування. Проведення хірургічного втручання у разі недостатньої чутливості до НПХТ менш доцільне через високий ризик прогресування захворювання. Варто відмітити, що результати досліджень вказують на те, що повний лікувальний патоморфоз після НПХТ відмічають лише в 46% випадків *BRCA1*-асоційованого РГЗ. Тож в такому разі доцільно розглянути можливість застосування таргетних препаратів, а саме інгібіторів полі-(АДФ-рибози)-полімерази (poly(ADP-ribose) polymerase — PARP). PARP інгібітори, зокрема Лінпарза (олапариб), є альтернативним інструментом лікування пацієток з метастатичним *BRCA+* РГЗ і несприятливим прогнозом.

ЗАСТОСУВАННЯ PARP-ІНГІБІТОРІВ ПРАТИ МЕТАСТАТИЧНОМУ РГЗ З ГЕРМІНАЛЬНИМИ МУТАЦІЯМИ *BRCA*



Сучасний погляд на медикаментозну терапію *BRCA*-позитивного РГЗ представив **Олексій Сергійович Зотов**, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Схеми терапії для лікування HER2-негативного поширеного РГЗ включають такі традиційні методи лікування, як ендокринна терапія

і хіміотерапія, а також таргетна терапія із застосуванням PI3K/AKT/mTOR-інгібіторів, імунотерапії, CDK4/6- і PARP-інгібіторів. PARP-інгібітори мають велике значення в терапії поширеного HER2-негативного РМЗ. Інгібітори PARP (олапариб) селективно викликають загибель *BRCA*-позитивних ракових клітин.

OlympriAD — рандомізоване багаточентрове міжнародне дослідження III фази з порівняльної оцінки ефективності та безпеки монотерапії олапарибом і хіміотерапії за вибором лікаря (ТВЛ) у пацієнтів з HER2-негативним метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями в генах *BRCA1/2*. Дослідження проводилося в 169 клінічних центрах у 19 країнах.

У дослідженні взяли участь 302 пацієнти з метастатичним HER2-негативним РМЗ з гермінальною мутацією в генах *BRCA1* або 2. У близько 50% пацієнтів в дослідженні відмічали ГР+ РМЗ. Усі хворі отримували попередню хіміотерапію в нео-/ад'ювантному режимі і/або не більше двох режимів з приводу вже метастатичної хвороби. Пацієнти, які отримували платиновмісні препарати, могли бути включені в дослідження за умови відсутності ознак платиноврезистентності. Третина пацієнтів (n=99; 32,8%) отримували досліджувану терапію в якості першої лінії лікування з приводу метастатичної хвороби. Попередня терапія мала включати антрациклін і таксани. Приблизно дві третини пацієнтів отримували хіміотерапію з приводу метастатичного процесу і близько однієї третини учасників раніше отримували платиновмісну хіміотерапію з приводу РМЗ. 42% пацієнтів, рандомізованих в групу ТВЛ, отримували капєцитабін, 35% — ерібулін і 16% — винорелбін.

Рандомізація пацієнтів здійснювалася в співвідношенні 2:1 для отримання олапарибу (по 300 мг 2 рази на добу) або ТВЛ

при дотриманні стандартних режимів дозування. На момент рандомізації у більшості хворих відмічалось два або більше вогнища метастазування, вісцеральні метастази і прогресування захворювання. Крім того, у 17% пацієнтів в дослідженні виявляли метастази в центральну нервову систему (ЦНС).

У якості первинної кінцевої точки була визначена виживаність без прогресування (ВБП) на підставі оцінки ознак прогресування за критеріями RECIST 1.1 незалежними експертами. У якості вторинних кінцевих точок були обрані загальна виживаність (ЗВ), частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), ВБП, ВБП2 і ЗВ, виходячи зі статусу *gBRCAm* (тест Myriad), показники за шкалою Глобальної якості життя (Health-related quality of life — HRQoL), безпека і переносимість.

Результати дослідження OlympriAD показали, що лікування олапарибом статистично достовірно продовжувало ВБП (за оцінкою VICE) в порівнянні з пацієнтами, які отримували ТВЛ. Медіана ВБП становила 7 міс в групі терапії олапарибом проти 4,2 міс в групі хіміотерапії. Медіана ВБП на тлі лікування олапарибом була на 69% вищою в порівнянні із застосуванням стандартної хіміотерапії.

Ризик прогресування або смерті протягом періоду дослідження був нижчим на 40% у групі, що одержувала олапариб в порівнянні з пацієнтами, які отримували ТВЛ. У всіх проспективно заданих підгрупах лікування олапарибом було пов'язане з нижчим ризиком прогресування або смерті в порівнянні з ТВЛ. Так, ризик прогресування був нижчим у пацієнтів, які отримували олапариб, в порівнянні з ТВЛ незалежно від підтипу пухлини (як при ГР+, так і при ТНPMЗ), кількості ліній попередньої хіміотерапії з приводу РМЗ, у тому числі і платиновмісних, у хворих з гермінальною мутацією як *BRCA1*, так і *BRCA2*.

Збільшення ВБП при застосуванні олапарибу в порівнянні з ТВЛ відзначено і при метастазах у легені/плеврі, і при метастазах у печінці. Важливим клінічним спостереженням є ефективність олапарибу, у тому числі і при метастазах в ЦНС: медіана ВБП у 18 пацієнтів, які отримували олапариб, становила 8,3 міс, у той час як у 8 з групи ТВЛ — тільки 2,8 міс. Показник ВБП2 (час від моменту рандомізації до другого прогресування або смерті) у пацієнтів з метастазами в головний мозок/ЦНС відповідав показнику для загальної популяції.

Подвоєння ЧОВ в групі олапарибу в порівнянні з ТВЛ є ще одним підтвердженням результатів з ВБП. Так, була відзначена висока ЧОВ в групі терапії олапарибом — 59,9%, у той час як при проведенні стандартної хіміотерапії — тільки 28,8%. При цьому медіана часу до настання відповіді була схожою в обох групах.

ВБП2 також була статистично значущо вищою в групі олапарибу в порівнянні з ТВЛ, що вказує на відсутність негативного впливу олапарибу на ефективність терапії наступної лінії. Перевага за параметром ВБП2 зберігалася навіть після врахування того, що близько 6% пацієнтів, які отримували подальше лікування в групі ТВЛ, в якості першої подальшої терапії отримували інгібітор PARP2.

На момент фінального аналізу медіана ЗВ в групі олапарибу становила 19,3 міс в порівнянні з 17,1 міс в групі ТВЛ. При цьому 9% пацієнтів в групі олапарибу і 0 в контрольній групі продовжували терапію в рамках дослідження більше 3 років. Медіана тривалості терапії в групі олапарибу була в 2 рази більшою в порівнянні з групою ТВЛ — 7,6 міс і 3,5 міс відповідно. Найкращі результати в розрізі ЗВ спостерігалися у пацієнтів, які отримали олапариб в якості першої лінії терапії метастатичного РМЗ: медіана ЗВ в цій підгрупі становила 22,1 міс проти 14,7 міс в групі з ТВЛ.

Як подальше лікування найчастіше призначалися хіміотерапія, ендокринна терапія і таргетні препарати. 8% пацієнтів в групі ТВЛ отримували PARP-інгібітори в якості подальшої терапії.

У групі терапії олапарибом більшість небажаних явищ не перевищували 2-го ступеня токсичності; явища 3-го і вище ступеня виникали значно рідше — 36,6% проти 50,5% при ТВЛ.

До найбільш частих побічних явищ, які відзначалися в групі пацієнтів, які отримували олапариб, відносяться нудота, анемія, блювання і загальна слабкість. Застосування олапарибу характеризувалося насамперед розвитком анемії (40,0%), нудоти (58%) та блювання (32,2%). Редукція дози олапарибу внаслідок побічних явищ потрібна була в 25,4% випадків. Частота відміни терапії в обох групах була низькою; у зв'язку з побічним явищем припинили прийом препарату 5% пацієнтів в групі олапарибу і 8% хворих у групі ТВЛ. Крім того, у зв'язку з побічними ефектами, що виникли на тлі лікування, прийом препарату було тимчасово призупинено у 35% пацієнтів в групі олапарибу, і у 27,5% хворих доза препарату була знижена.

Незважаючи на зазначені побічні ефекти, висока частота швидких і тривалих об'єктивних відповідей дозволила достовірно покращувати загальний стан здоров'я/якості життя при терапії олапарибом, у той час як ці показники в групі ТВЛ знижувалися. Більш того, аналіз за шкалою HRQoL показав, що олапариб забезпечує клінічно значуще зменшення вираженості симптомів як загальної слабкості, так і болю в порівнянні з ТВЛ.

Таким чином, клінічне дослідження III фази OlympiAD стало першим, яке довело ефективність PARP-інгібітора олапарибу в популяції у хворих на HER2-негативний метастатичний РМЗ з гермінальними мутаціями *BRCA 1/2* і розширило можливості терапії у пацієнтів з метастатичним РМЗ. Так, лікування олапарибом забезпечувало статистично значуще продовження ВВП (в порівнянні з ТВЛ). Медіана ВВП збільшилася на 2,8 міс — з 4,2 до 7,0 міс. Медіана ВВП2 в підгрупі олапарибу збільшилася на 3,9 міс — з 9,3 до 13,2 міс у порівнянні з ТВЛ. ЧОВ в групі олапарибу була в 2 рази вищою, ніж в групі ТВЛ, і становила 59,9 і 28,8% відповідно. Найбільша перевага щодо ЗВ відмічалася в підгрупі пацієнтів, які отримували олапариб в якості першої лінії терапії метастатичного РМЗ. Побічні явища ≥ 3 ступеня тяжкості серед пацієнтів, які отримували олапариб, відзначалися рідше, ніж у групі ТВЛ.

Підсумовуючи, слід підкреслити, що олапариб продемонстрував переваги щодо ефективності в порівнянні з стандартними варіантами хіміотерапії метастатичного РГЗ, має прийнятний профіль безпеки і переносимості в порівнянні з хіміотерапією, що робить олапариб альтернативним варіантом лікування першої лінії метастатичного РГЗ у пацієнтів з гермінальними *BRCA*-мутаціями.