

Досягнення в клінічній онкології в 2021 р.: прорив у терапії раку грудної залози

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28461

Восени минулого року відбулася Національна науково-практична конференція «Досягнення в клінічній онкології в 2021 р.: прорив в терапії раку грудної залози», у якій взяли участь провідні експерти — онкомамологи, хіміотерапевти, генетики, представивши останні досягнення в лікуванні раку грудної залози. Ще не так давно лікування раку грудної залози у хворих з мутаціями гена *BRCA* не відрізнялося від терапії спорадичного захворювання. Однак в останні роки стали накопичуватися переконливі дані, які сприяли кардинальній зміні стратегії лікування цього агресивного злоякісного захворювання, що дало онкологам нові інструменти у боротьбі з такими видами пухлин, які раніше практично не піддавалися терапії.

Олександр Андрійович Берзой, лікар-онкохірург вищої категорії, Комунальне некомерційне підприємство «Одеська обласна клінічна лікарня Одеської обласної ради», м. Одеса, представив доповідь, присвячену хірургічному лікуванню хворих на рак грудної залози (РГЗ) за наявності мутацій *BRCA*. Протягом життя ризик розвитку РГЗ, раку яєчників, підшлункової залози значно підвищується серед чоловіків та жінок з мутацією *BRCA1* або *BRCA2*. Так, ризик розвитку РГЗ протягом життя для загальної популяції (серед жінок) становить 12,9%, а для носіїв *BRCA1* та *BRCA2* — 65 та 45% відповідно. Ризик виникнення раку яєчників протягом життя для загальної популяції (серед жінок) становить 1,2%, а для носіїв *BRCA1* та *BRCA2* — 39 та 11% відповідно. На ризик розвитку раку впливають різновид мутацій — *BRCA1* або *BRCA2*, а також вік носіїв генів.

Ризик розвитку РГЗ у віці до 50 років у носіїв мутації — до 51%, тоді як для загальної популяції цей показник становить 2%. До 70 років у носіїв відповідної мутації він зростає до 87%, а в загальній популяції — до 8%. Ризик розвитку другого РГЗ у віці до 70 років становить до 64% у носіїв мутації *BRCA* порівняно з 11% у представників загальної популяції. Більш того, ризик розвитку раку яєчників до 70 років підвищується з менше 1% у загальній популяції до 63% серед носіїв мутації *BRCA*.

Поширеність мутацій *BRCA1/2* є вищою серед пацієнтів із сімейним анамнезом РГЗ або раку яєчників. Загалом у пацієнтів з наявністю в сімейному анамнезі РГЗ або раку яєчників поширеність мутацій *BRCA* становить близько 24%.

Мутації *BRCA* відмічають у більшій кількості пацієнтів з трічі негативним РГЗ (ТНПГЗ) порівняно з хворими з HR⁺-пухлинами. Найчастіше у пацієнтів з ТНПГЗ відмічають мутації *BRCA1*, а у хворих із пухлинами з HR⁺-статусом — мутації *BRCA2*. Загалом мутації *BRCA1/2* відмічають приблизно у 17% пацієнтів з ТНПГЗ та у 6% з HR⁺.

Поширеність мутацій *BRCA* у пацієнтів з низьким рівнем рецепторів естрогену (ER)/прогестерону (PR) також може досягати показника, що спостерігається у хворих з ТНПГЗ. Поширеність мутацій *BRCA* є вищою у популяціях пацієнтів з HR⁺ РГЗ з низьким рівнем експресії ER/PR-рецепторів (ER та/або PR 1–9%) та пацієнтів з ТНПГЗ порівняно з популяцією хворих з високим рівнем експресії ER є аналогічною.

ВПЛИВ МУТАЦІЙ *BRCA* НА ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ

РГЗ з мутаціями *BRCA* зазвичай є злоякіснішим, ніж спорадичний РГЗ. Рівень злоякісності залежить також від експресії маркера проліферації Ki-67. Відповідно, генетично-асоційовані пухлини грудної залози характеризуються високим темпом зростання та високою проліферативною активністю. Так, час подвоєння об'єму пухлини носіїв мутацій *BRCA1/2* становить 45 днів, а аналогічний показник за відсутності зазначених мутацій — 84 дні. При цьому *BRCA1*-асоційований РГЗ характеризується високим

ступенем злоякісності, як правило, має трічі негативний підтип і високу проліферативну активність, маркером якої є експресія Ki-67. У той же час *BRCA2*-асоційований РГЗ є, як правило, ER(+), PR(+) і HER2/neu(–) і не відрізняється від спорадичного РГЗ за своєю злоякісністю. При ER(+)-захворюванні з мутаціями *BRCA* пацієнти зазвичай мають вищі показники рецидивування порівняно з хворими зі спорадичною патологією.

Пацієнти з HER2(–)HR(+) метастатичним РГЗ та хворі з ТНПГЗ із гермінальними мутаціями *BRCA* часто молоді, вік близько 75% з них — до 45 років. Пацієнти з мутаціями *BRCA* більш схильні до метастазування в головний мозок порівняно з хворими зі спорадичним РГЗ. Пацієнти з інвазивним РГЗ I–III стадії з мутаціями *BRCA* мають несприятливий прогноз. Так, загальна виживаність (ЗВ) становить 7 міс з моменту метастазування в мозок.

Таким чином, хворі на РГЗ із мутаціями *BRCA* мають інші характеристики пухлини порівняно з пацієнтами зі спорадичним РГЗ. РГЗ із мутаціями *BRCA* характеризується більш агресивним фенотипом. Зокрема, пацієнти молодші, ступінь злоякісності вищий, ризик розвитку контралатерального/іпсилатерального раку та метастазів у центральну нервову систему (ЦНС) вищий.

ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З *BRCA*-АСОЦІЙОВАНИМ РГЗ

Більшість (90%) пацієнтів з РГЗ не знають про наявність *BRCA*-мутації перед операцією. При цьому інформація про *BRCA*-статус є дуже важливою для адекватної терапії, оскільки може впливати на вибір тактики хірургічного лікування. Так, пацієнтам з мутаціями *BRCA* найчастіше виконують двосторонню мастектомію. При цьому інформація про позитивний *BRCA*-статус, отримана після першої операції, може призводити до повторних хірургічних втручань після виконання органозберігаючої операції.

Вплив передопераційного тестування на наявність *BRCA1/2*-мутацій на прийняття рішення про тактику хірургічного лікування у пацієнтів з вперше діагностованим РГЗ вивчали в дослідженні, у якому взяли участь близько 1 тис. пацієнтів. У 87,2% хворих із позитивним *BRCA*-статусом, встановленим перед операцією, проведено двосторонню мастектомію. У групі пацієнтів, що пройшли *BRCA*-тестування після проведення операції, у 70,6% виконано органозберігаючу операцію як першу хірургічну процедуру. При цьому у 41,2% з них виконано двосторонню мастектомію після підтвердження позитивного *BRCA*-статусу. При цьому ризик іпсилатерального рецидиву після органозберігаючої операції та променевої терапії у пацієнтів з *BRCA*-мутаціями у більшості досліджень не відрізняється від такого у хворих із спорадичним РГЗ. Однак у дослідженні з медіаною спостереження понад 7 років відзначається більша кількість іпсилатеральних подій у пацієнтів з *BRCA*-мутаціями. При цьому у разі виконання органозберігаючих операцій з подальшою променевою терапією у пацієнтів з РГЗ з мутаціями *BRCA* ризик локальних іпсилатеральних рецидивів зростає

в порівнянні з мастектомією. При цьому суттєвих відмінностей щодо ЗВ, ризику смерті від РГЗ або віддалених рецидивів залежно від типу виконаної операції не відзначалося в аналізованих доповідях дослідженнях.

В іншому метааналізі вивчали порівняльну ефективність комбінованого органозберігаючого лікування та мастектомії у пацієнтів з РГЗ з мутаціями *BRCA*. Метааналіз включав 23 дослідження, у яких взяли участь близько 4 тис. пацієнтів з РГЗ та мутаціями *BRCA*. Органозберігаючі операції було виконано у 56,7% пацієнтів, мастектомію — у 41,5%. Ризик локорегіональних рецидивів був вищим у пацієнтів, яким проводили органозберігаючу операцію. Але при цьому не виявлено відмінностей у ризиках розвитку контралатерального рецидиву, смерті від РГЗ та будь-яких інших причин.

У той же час кілька досліджень показали, що контралатеральна профілактична мастектомія у пацієнтів з РГЗ та мутаціями *BRCA* може покращити показник ЗВ, що, ймовірно, пов'язано з профілактикою розвитку нових контралатеральних пухлин.

Говорячи про фактори, що впливають на вибір хірургічної тактики лікування у пацієнтів з РГЗ та мутаціями *BRCA*, доповідач виділив 3 основні групи таких: фактори, що модифікують ризик іпсилатерального/контралатерального рецидиву, фактори, що модифікують ризик віддаленого рецидиву, та побажання пацієнтки.

Підбиваючи підсумки щодо вибору хірургічної тактики у пацієнтів з *BRCA*-асоційованим РГЗ, доповідач зазначив, що оптимальне хірургічне лікування операбельного РГЗ у носіїв мутацій *BRCA1/2* залежить від багатьох факторів і залишається предметом дискусій.

Для пацієнтів групи ризику *BRCA*-тестування перед початковим хірургічним лікуванням є важливою опцією та дає можливість спільного прийняття рішень. Органозберігаюча операція та променева терапія не є протипоказаними для пацієнтів з *BRCA*-мутаціями, однак іпси- та контралатеральну мастектомію слід обговорювати з пацієнтами, як і ризики, пов'язані з кожною із згаданих опцій.

На окрему увагу в цьому контексті заслуговує ризик-редуюча мастектомія. Цей термін останнім часом вважається більш прийнятним, ніж «профілактична», оскільки ні за якої мастектомії неможливо видалити всю тканину грудної залози. Декілька досліджень продемонстрували зниження ризику розвитку РГЗ приблизно на 95% у носіїв мутацій *BRCA1/2*, які перенесли двосторонню ризик-редуючу мастектомію у поєднанні з оваріоектомією і приблизно на 90% у носіїв з інтактними яєчниками. У той же час ця операція може потенційно погіршити якість життя пацієнта через розвиток хронічного больового синдрому, сексуальну дисфункцію та незадовільні косметичні результати.

Для пацієнтів з високим ризиком, таких як носії мутації *BRCA1/2*, авторитетні настанови рекомендують проведення ризик-редуючої мастектомії з відповідним консультуванням щодо ризиків та переваг. Жінки, які розглядають цю процедуру, мають бути добре поінформовані та зважувати ризики та переваги в порівнянні з іншими альтернативами, такими як двостороння сальпінгоофоректомія, хіміопротекторна та інтенсивний скринінг. Для жінок, які хочуть уникнути або відстрочити проведення ризик-редуючої мастектомії, доцільним варіантом є скринінг з використанням магнітно-резонансної томографії.

Двостороння ризик-редуюча сальпінгоофоректомія рекомендується жінкам — носіям *BRCA1/2*, що реалізували свої репродуктивні плани і має бути проведена у віці 35–40 років у носіїв мутації *BRCA1* і 40–45 років — для *BRCA2* (або раніше відповідно до сімейного анамнезу). Показано, що у носіїв *BRCA*-мутацій операція знижує ризик розвитку раку яєчників на 80% і смертність від усіх причин на 68%. Крім того, вона пов'язана зі значним зниженням ризику іпси- та контралатеральних подій.

Таким чином, *BRCA*-статус є важливим біомаркером, який може визначати підходи до тактики лікування пацієнтів

із HER2-негативним РГЗ. Варіанти хірургічного лікування, їх ризики, переваги та недоліки необхідно обговорювати з пацієнтом. Рішення хворого має значення у виборі підходу до хірургічного лікування поряд із віком, сімейним анамнезом, гістологічним типом пухлини, поширеністю процесу та *BRCA*-статусом. Лікування носіїв мутації *BRCA*, як із РГЗ, так і здорових, має здійснюватися мультидисциплінарною командою. Носіїв мутації *BRCA* необхідно інформувати про ризики та рекомендувати виконання скринінгових та (або) ризик-редуючих заходів.



Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, завідувач відділення хіміотерапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», представив доповідь на тему «Зміна підходів до терапії тричі негативного метастатичного РГЗ при його асоціації з мутаціями

в генах *BRCA1/2*». ТНПГЗ є найбільш агресивним підтипом РГЗ. Він частіше виникає у молодих жінок у період пременопаузи (віком молодше 40 років). Приблизно у 46% пацієнтів з ТНПГЗ розвиваються віддалені метастази. Середня виживаність після метастазування становить лише 13,3 міс, п'ятирічна загальна виживаність — лише 30%. Таким чином, виживаність пацієнтів з ТНПГЗ є найнижчою порівняно з будь-яким іншим молекулярним підтипом РГЗ, тому лікування цих пацієнток залишається однією з найбільших проблем сучасної онкології. При цьому ймовірність виявлення гермінальних мутацій *BRCA* у пацієнтів з ТНПГЗ є значно вищою, ніж у інших молекулярних підтипів РГЗ та становить 17%.

Важливо, що знання особливостей метастатичного HER2-негативного РГЗ з наявністю гермінальних мутацій *BRCA1/2* дозволяє обрати оптимальний варіант терапії. Наявність гермінальних мутацій *BRCA* підвищує ризик розвитку контралатерального РГЗ та метастазів у ЦНС. У пацієнтів з гермінальними мутаціями *BRCA1/2* захворювання частіше виявляють на пізніх стадіях, а також визначається підвищена експресія Ki-67, вищий ступінь злоякісності пухлини, залучення пахових лімфовузлів. При цьому початок захворювання має місце в молодшому віці: близько 75% пацієнтів з гермінальними мутаціями *BRCA1/2* віком молодше 50 років. При цьому наявність мутації *BRCA* є предиктором відповіді на терапію, адже пухлини з відповідними мутаціями чутливі до лікування із застосуванням інгібіторів PARP, тому хіміотерапія (ХТ) не є єдиним варіантом лікування. Така таргетна терапія дає можливість поліпшити результати лікування пацієнтів із HER2-негативним РГЗ із гермінальними мутаціями *BRCA1/2*.

Олапариб (Лінпарза) — PARP-інгібітор, ефективність якого доведено в ході рандомізованого контрольованого мультицентрового дослідження III фази OluparAD. У дослідженні вивчали ефективність та профіль безпеки монотерапії олапарибом і ХТ за вибором лікаря (ТВЛ) у пацієнтів з HER2-негативним метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA1/2*. Дослідження проводилося приблизно в 169 клінічних центрах у 19 країнах.

У дослідженні взяли участь 302 пацієнти з метастатичним HER2-негативним РГЗ з гермінальною мутацією

в генах *BRCA1* або 2. У близько 50% пацієнтів у дослідженні відмічали гормон-рецептор (HR) позитивний РГЗ. Усім хворим проводили попередню ХТ 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 платиновмісності. Майже 29% пацієнтів (n=87) отримували досліджувану терапію в якості першої лінії лікування з приводу метастатичної хвороби. Попередня терапія мала включати антрациклін і таксани. Більше 71% пацієнтів отримували ХТ з приводу метастатичного процесу і близько 28% учасників раніше отримували платиновмісну ХТ з приводу РМЗ. 42% пацієнтів, рандомізованих у групу ТВЛ, отримували капецитабін, 35% — ерібулін і 16% — вінорелбін.

Рандомізація пацієнтів здійснювалася в співвідношенні 2:1 для отримання олапарибу (по 300 мг 2 рази на добу) або ТВЛ з дотриманням стандартних режимів дозування. На момент рандомізації у більшості хворих відмічали два або більше вогнища метастазування, вісцеральні метастази і прогресування захворювання. Крім того, у близько 9% пацієнтів в дослідженні виявляли метастази в ЦНС.

У близько 50% пацієнтів, що брали участь у дослідженні, відмічали ТНПГЗ.

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 було обрано загальну виживаність (ЗВ), частоту 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.

Відповідно до отриманих результатів, при застосуванні препарату олапариб у пацієнтів із HER2-негативним метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* суттєво збільшувалася ВБП порівняно із застосуванням ХТ. Зокрема, мало місце зниження на 42% ризику прогресування захворювання або смерті. При цьому перевага препарату олапариб за показником ВБП спостерігається як при HR(+) HER2(-) РГЗ, так і при ТНПГЗ. Так, у пацієнтів з HR(+) HER2(-) РГЗ та мутаціями *BRCA* медіана ВБП при застосуванні олапарибу становила 8,3 міс, а у разі використання ХТ — 5,1 міс (відношення ризиків (ВР) 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,55–1,26). А при застосуванні олапарибу у пацієнтів з ТНПГЗ та мутаціями *BRCA* медіана ВБП становила 5,6 міс порівняно з 2,9 міс у хворих, що отримували ХТ (ВР 0,43; 95% ДІ 0,29–0,63). Крім того, при застосуванні препарату олапариб ЧОВ збільшується вдвічі порівняно із застосуванням ХТ. Зокрема, ЧОВ у пацієнтів із HER2(-) метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* при застосуванні олапарибу становить 59,9%, а при ХТ — 28,8%. При цьому тривалість відповіді на терапію становить 6,9 міс у разі застосування олапарибу порівняно з 4,5 міс при застосуванні ХТ. Час настання відповіді на терапію при застосуванні олапарибу та ХТ аналогічний і становить 47 та 45 днів відповідно. Таким чином, у разі застосування олапарибу досягається швидка та стійка відповідь на терапію.

Крім того, при застосуванні олапарибу відмічається статистично недостовірне збільшення ЗВ при лікуванні пацієнтів із HER2(-) метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. При цьому вищі показники ЗВ при застосуванні препарату олапарибу отримано у разі його призначення в якості I лінії терапії у пацієнтів із HER2(-) метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. Так, медіана ЗВ становила 22,6 міс для групи пацієнтів, що отримували олапариб, та 14,7 міс — для хворих, яким призначали ХТ. Таким чином, зниження ризику смерті становило 46% (ВР 0,54; 95% ДІ 0,32–0,92). Показники ЗВ при застосуванні олапарибу в якості II та III лінії терапії у пацієнтів з HER2(-) метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* також виявилися

вищими і становили 18,8 міс порівняно з 17,2 міс для пацієнтів, що отримували ХТ.

При цьому препарат олапарибу має прийнятний профіль безпеки у пацієнтів із HER2(-) метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. До найбільш частих побічних явищ, що спостерігаються при застосуванні препарату, належать нудота, анемія, блювання та загальна слабкість.

Доповідач зазначив, що тестування для визначення гермінальних мутацій *BRCA* у пацієнтів із ТНПГЗ (з HR(-)/HER2(-) при метастатичному РГЗ) може дозволити пацієнтам з обмеженими можливостями лікування отримати доступ до переваг таргетної терапії олапарибом якомога раніше.

Підсумовуючи, доповідач описав портрет пацієнта, для якого застосування олапарибу буде доцільним. Це хворі з ТНПГЗ (у близько 1 з 6 таких пацієнток можуть виявляти гермінальні мутації *BRCA*), метастатичним РГЗ, гермінальними мутаціями *BRCA* та ХТ в анамнезі.

Відповідаючи на питання, кому потрібно проводити тестування на наявність мутацій *BRCA*, доповідач відмітив, що відповідно до рекомендацій слід враховувати такі фактори, як сімейний анамнез, вік пацієнта, етнічна приналежність та наявність декількох первинних вогнищ РГЗ, причому пацієнтам з HER2(-) метастатичним РГЗ рекомендовано проходити *BRCA*-тестування якомога раніше, щоб можна було спланувати та оптимізувати стратегію лікування.

Дослідження OlympiAD дозволило розширити можливості терапії пацієнтів із HER2(-) метастатичним РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. Так, лікування олапарибом забезпечує статистично достовірне подовження ВБП порівняно з ХТ. При цьому медіана ВБП збільшувалася з 4,2 міс до 7 міс. Перевага при застосуванні олапарибу спостерігалася як при HR(+) HER2(-) РГЗ, так і при ТНПГЗ.

Дослідження OlympiAD не мало достатньої потужності для виявлення можливих відмінностей у ЗВ. Найбільша перевага у ЗВ відмічалася у підгрупі пацієнтів, що отримувала олапариб в якості I лінії терапії при метастатичному РГЗ. При цьому медіана ЗВ збільшувалася з 14,6 міс до 22,7 міс. ЧОВ у групі хворих, що отримували олапариб, була вдвічі вищою, ніж у групі, якій призначали ХТ, і становила 59,9 проти 28,8%.

Важливо, що побічні явища ≥ 3 -го ступеня у групі пацієнтів, що отримували олапариб, спостерігалися рідше, ніж в групі ХТ.

Базуючись на результатах досліджень, у рекомендаціях Національної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), США, олапариб розглядають як пріоритетне лікування для пацієнтів з поширеним РГЗ із гермінальними мутаціями *BRCA*.

Про стратегію лікування поширеного HR(+) HER2(-) метастатичного РГЗ розповів **Олексій Сергійович Зотов**, доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Відповідно до сучасних клінічних настанов перевага надається застосуванню ендокринної терапії навіть у разі наявності вісцеральних метастазів. ХТ слід

зберегти як резерв для випадків швидкопрогресуючого захворювання або доведеної ендокринної резистентності. На жаль, у реальному житті більшість пацієнтів з пошире-



ним HR(+) HER2(-) метастатичним РГЗ продовжують отримувати ХТ в якості І лінії терапії, незважаючи на її нижчу ефективність.

Змішування понять вісцеральних метастазів та вісцерального кризу є великою стратегічною помилкою. Це призводить до того, що у разі будь-якого залучення внутрішніх органів можливість призначення гормональної терапії навіть не розглядається. Вісцеральний криз — це не просто наявність вісцеральних метастазів, а серйозне порушення функції внутрішніх органів, за якого є клінічні показання до терапії зі швидким ефектом і коли існує ризик, що змінити лікування у разі прогресування буде неможливо.

Більш суб'єктивна і така, що важко піддається визначенню, клінічна ситуація — «вісцеральний криз, що насувається», коли критерії вісцерального кризу ще не досягнуті, але без швидких ефективних заходів він може розвинути. У таких ситуаціях також рекомендується використовувати найбільш швидкодіючу терапію.

Відповідно до результатів дослідження у пацієнтів, що спочатку отримували ендокринну терапію, результати лікування були кращими, ніж у хворих, які спочатку отримували ХТ. ВБП та ЗВ у пацієнтів з HR(+) HER2(-) метастатичним РГЗ при застосуванні в якості І лінії лікування паліативної ендокринної терапії є вищими порівняно із використанням ХТ. Так, медіана ВБП у пацієнтів, які отримували гормональну терапію в якості І лінії лікування, становила 13,3 міс, тоді як медіана ВБП у пацієнтів, яким призначали ХТ, становила 5,3 міс. При цьому для пацієнтів, які отримували в якості І лінії терапії гормональне лікування, медіана ЗВ становила 36,9 міс порівняно з 16,1 міс для хворих, яким призначали ХТ в якості І лінії терапії.

Ендокринна монотерапія фулвестрантом (Фазлодекс) має вищу ефективність в якості І лінії лікування пацієнтів з поширеним HR(+) HER2(-) метастатичним РГЗ порівняно з монотерапією інгібіторами ароматази III покоління. У той самий час ЗВ пацієнтів із HR(+) HER2(-) метастатичним РГЗ залишається незмінною впродовж останніх років.

Варто відмітити, що гормонорезистентність часто відмічають при поширеному HR(+) HER2(-) метастатичному РГЗ. Вивчено кілька механізмів, які можуть обумовлювати розвиток гормонорезистентності, стимулюючи постійну передачу сигналів від ER:

- гіперчутливість до естрогенів;
- підвищення рівня фосфорильованих естрогенових рецепторів;
- гіперекспресія естрогенових рецепторів чи коактиваторів;
- мутації гена *ESR1*, що активують транскрипційну активність естроген-незалежних ER.

За останні 2–3 роки активуючі мутації гена *ESR1* описані як механізм набутої гормонорезистентності. Мутації гена *ESR1* визначають у 15–20% жінок з метастатичним ER(+) гормонорезистентним РГЗ, включаючи пацієнтів, які отримували інгібітори ароматази.

У більшості хворих на ТНПГЗ відмічають мутації генів *BRCA* порівняно з пацієнтами із HR(+) РГЗ. При цьому більшість пацієнтів із ТНПГЗ мають мутації у гені *BRCA1*, а пацієнти з HR(+) РГЗ — у гені *BRCA2*. У пацієнтів з HR(+) РГЗ та мутаціями *BRCA* зазвичай відзначається вища частота рецидивів порівняно з хворими зі спорадичним РГЗ.

У той же час у пацієнтів з мутаціями у генах *BRCA1/2* та *PALB2* мутації у гені *ESR1* виникають швидше, що зумовлює розвиток резистентності до ендокринотерапії. У результаті пацієнти з мутаціями генів *BRCA1/2* та *PALB2* отримують меншу клінічну користь від терапії палбоциклібом у комбінації з інгібіторами ароматази порівняно з хворими без таких мутацій. Так, у пацієнтів з мутаціями *BRCA1/2* та *PALB2* медіана ВБП становить 14,3 міс, а без мутацій/статус невідомий — 26,7 міс.

Відповідно до рекомендацій 5th ESO-ESMO International Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5), під час вибору

лікування слід брати до уваги принаймні такі фактори: статус рецепторів HR та HER2, статус гермінальних мутацій *BRCA*, *PIK3CA* при HR(+) та *PD-L1* при ТНПГЗ, якщо доступні таргетні методи терапії.

Також мають бути враховані попередні методи лікування та їх токсичність, час без прогресування захворювання, пухлинне навантаження (визначається як кількість та локалізація метастазів), біологічний вік, функціональний статус, супутні захворювання (включаючи дисфункції органів), статус менопаузи (для гормонотерапії), необхідність швидкого контролю захворювання/симптомів, соціально-економічні фактори, доступні методи лікування в країні та побажання пацієнта.

Білки, які кодуєть гени *BRCA1/2*, беруть участь у відновленні двониткових розривів шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації. У свою чергу, ферменти полі-(АДФ-рибози)-полімерази (poly(ADP-ribose) polymerase — PARP) відіграють ключову роль у відновленні одностандових розривів ДНК шляхом ексцизійної репарації. PARP-інгібітор олапариб (Лінпарза) блокує фермент PARP і відновлення одностандових розривів ДНК не відбувається. При цьому у пацієнтів з мутацією генів *BRCA1/2* не відновлюються двониткові розриви ДНК у пухлинній тканині шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації. Таким чином, інгібування ферментів PARP препаратом олапарибу призводить до накопичення двониткових розривів, які не можуть бути ефективно відновлені в клітинах з порушенням функції гомологічної рекомбінації (за наявності гермінальної мутації гена *BRCA1/2*), а накопичення двониткових розривів у клітинах пухлини призводить до їх загибелі. Тож олапариб селективно призводить до загибелі клітин злоякісного новоутворення, у яких є мутація *BRCA*, але не впливає на здорові клітини.

Доповідач також зупинився на дослідженні OlympiAD, акцентувавши увагу учасників заходу на ефективності застосування олапарибу у пацієнтів з HR(+) метастатичним РГЗ. Так, медіана ВБП при застосуванні олапарибу становила 8,3 міс, а при призначенні ХТ — 5,1 міс. ЧОВ для пацієнтів з HR(+) метастатичним РГЗ, які отримували олапариб, становила 65,4%, а для пацієнтів, яким призначали ХТ — 36,4%.

При цьому медіана тривалості терапії у групі пацієнтів, які отримували олапариб, була вдвічі більшою порівняно з групою хворих, у яких застосовували ХТ — 7,6 міс та 3,5 міс відповідно. Необхідно підкреслити, що 19% пацієнтів отримували олапариб протягом 18 міс і довше, а 9% — протягом 3 років і більше.

Не менш важливо, що застосування препарату олапариб у пацієнтів з HER2(-) метастатичним РГЗ та з гермінальними мутаціями у генах *BRCA1/2* покращувало якість життя порівняно із застосуванням ХТ. Так, було відзначено зниження на 56% ризику погіршення якості життя.

Відповідно до рекомендацій 5th ESO-ESMO International Guidelines for Advanced Breast Cancer, для пацієнтів з поширеним РГЗ результати генетичного тестування гермінальних мутацій мають терапевтичне значення і тому мають проводитися якомога раніше. Відповідно, у разі виявлення патогенних гермінальних мутацій необхідно надати відповідну консультацію пацієнтам та їхнім сім'ям. На даний час визначення гермінальних мутацій *BRCA1/2* довело клінічну користь, оскільки воно впливає на вибір терапії. У той же час терапевтичні наслідки соматичних мутацій *BRCA1/2* у пухлинах грудної залози вимагають подальшого вивчення в рамках досліджень та не мають використовуватися для прийняття рішень у повсякденній клінічній практиці.

Таким чином, раннє тестування для визначення гермінальних мутацій *BRCA* у пацієнтів з HR(+) HER2-метастатичним РГЗ може дозволити їм отримати доступ до переваг терапії з використанням олапарибу, як тільки ендокринна терапія перестане бути для них найкращим варіантом лікування. Застосування олапарибу у пацієнтів з HR(+) HER2(-) метастатичним РГЗ та з мутаціями у генах *BRCA1/2* збільшує медіану ВБП з 5,1 міс до 8,3 міс та забезпечує ЧОВ на рівні 65,4% порівняно з 36,4% у групі, що отримувала ХТ.



Ольга Володимирівна Пономарьова, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, представила клінічний випадок. Пацієнтка 46 років, діагноз було встановлено у віці 37 років у 2012 р. під час обстеження та лікування з приводу безпліддя. Виявлено новоутворення в лівій грудній залозі,

в сімейному анамнезі РГЗ на момент встановлення діагнозу відсутній. Результати обстеження показали об'ємне утворення 2,2 на 1,8 см у грудній залозі, яке являло собою низькодиференційовану інфільтративну протокову карциному, ER(-), PR(-), HER2(-). Пацієнтці було проведено секторальну резекцію лівої грудної залози та лівосторонню дисекцію пахових лімфатичних вузлів, призначено лікування у dose-dense режимі — ХТ із застосуванням доксорубіцину/циклофосфаміду з подальшою терапією паклітакселом під прикриттям філгратиму, опромінення лівої грудної залози. Патологічне дослідження підтвердило низькодиференційований ТНРГЗ T2N0M0, розмір пухлини 3 см, результат біопсії з сторожових лімфовузлів негативний.

У 2016 р. виявлено утворення у правій грудній залозі (контралатерально). Результати обстеження підтвердили низькодиференційований ТНРГЗ, позитивний результат біопсії одного лімфовузла. Того ж року у матері пацієнтки віком 60 років виявлено РГЗ і приблизно в той же час виявлено рак яєчника у її двоюрідної сестри віком 45 років. З урахуванням нових даних у сімейному анамнезі проведено тестування на наявність мутацій *BRCA1* і підтверджено наявність мутації в гені *BRCA1*.

Призначено наступне лікування: неoad'ювантна терапія карбоплатином (4 цикли — кожні 3 тиж) та щотижнево паклі-

таксел (10 циклів), яке було припинено через нейропатію. Було отримано неповну патоморфологічну відповідь. Потім було проведено двосторонню мастектомію та правосторонню дисекцію пахових лімфатичних вузлів з одномоментною процедурою імплантації. Видалено залишкову пухлину (1,4 см) у грудній залозі, у пахових лімфовузлах метастази були відсутні. Реконструкція супроводжувалася множинними інфекційними ускладненнями, знадобилося кілька хірургічних втручань. У 2017 р. було проведено профілактичну гістеректомію з двосторонньою сальпінгоофоректомією.

У серпні 2020 р. діагностовано віддалений рецидив ТНРГЗ. Пацієнтку турбував стійкий кашель без підвищення температури тіла та асоційованих симптомів. Рентгенографія грудної клітки показала аномальні результати. У нижній частині правої легені виявлено вогнище розміром 2,5 см.

Призначено олапариб по 400 мг двічі на добу. Вибір терапії зроблено на користь олапарibu з наступних причин:

- пацієнтка вже отримувала один АС (доксорубіцин/циклофосфамід)-вмісний, один платиновмісний і два таксанвмісних режими лікування;
- неoad'ювантна ХТ щодо контралатерального рецидиву викликала периферичну нейропатію;
- пацієнтка хотіла уникнути терапії, яка може ще більше ускладнити наявні проблеми.

Під час першого циклу застосування олапарibu відзначалася нудота 1-го ступеня, у зв'язку з чим призначено ондасетрон. Нудота минула протягом 1 міс, ондасетрон відмінено. Проблем із прихильністю до лікування не виявлено, зниження дози також не знадобилося.

На фоні лікування олапарибом досягнуто часткової відповіді — метастаз у нижній частці правої легені зменшився до 1,7 см, інших нових утворень у ділянці грудної клітки, живота та таза не виявлено.

На даний момент у пацієнтки відмічається часткова відповідь зі стабілізацією захворювання після 10 міс лікування олапарибом. Пацієнтка оцінює свою якість життя як високу, вона добре почувається і може подорожувати. Великою перевагою, на думку пацієнтки, є відсутність необхідності відвідування лікувального закладу для проведення інфузій та встановлення порт-системи.

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 місцево-поширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім'є опередньої 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 олапарибом (≥ 10% пацієнток), були нудота, блювання, діарея, диспепсія, втомилюваність, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфопенія, збільшення середнього об'єму еритроцитів і підвищення рівня креатиніну. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Лінпарза — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Пацієнтки з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком 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 детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, Категорія відпуску. За рецептом. **Упаковка.** По 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, 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: contactazmedica@astrazeneca.com / [content/astrazmedica-champion/ua/uk/amp-form.html](https://content/astrazmedicaLastrazeneca.com/content/astrazmedica-champion/ua/uk/amp-form.html) (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою contactazmedica@astrazeneca.com / content/astrazmedica-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. №2759. Термін дії ПТ з 30.11.2020 р. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2022.

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

* Станом на березень 2022 р. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (ЛІНПАРЗА). Реєстраційні свідоцтва UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02, Наказ МОЗ від 30.11.2020 р. №2759. Термін дії ПТ 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: +38 (044) 391 52 82, факс: +38 (044) 391 52 81.