

# Новий етап у персоналізованій терапії раку грудної залози: шанс на виліковування. Частина 1

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048

23 червня 2023 р. відбулася Національна науково-практична конференція «Новий етап в персоналізованій терапії раку грудної залози: шанс на виліковування», в якій взяли участь провідні лікарі-мамологи, хіміотерапевти та клінічні онкологи з найбільших міст нашої країни — Києва, Дніпра, Харкова, Львова, Одеси. Вступним словом щодо важливості обговорюваної теми відкрив конференцію Микола Федорович Анікусько, кандидат медичних наук, завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру.

**Ключові слова:** рак грудної залози; *BRCA*; *PARP*-інгібітори; олапариб.

Першою учасницею заходу заслухали доповідь **Наталії Миколаївни Отченаш**, хіміотерапевта, лікаря вищої категорії із 20-річним стажем, завідувачки відділення хіміотерапії Обласного центру онкології, м. Харків, присвячену мутаціям гена *BRCA*, асоційованим із розвитком різних типів раку.

У результаті комплексного геномного профілювання виявлено понад 200 тис. пухлин різних локалізацій, при цьому у 4,7% з них були мутації в генах *BRCA1* та/або *BRCA2*. За результатами дослідження встановлено, що саме мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* найчастіше відповідають за схильність до розвитку спадкового раку грудної залози (РГЗ). Частота цих мутацій може варіювати в межах від 5% до 20% серед пацієнтів, що мають РГЗ у сімейному анамнезі.

Відомо, що частота мутацій *BRCA1/2* залежить від молекулярного підтипу РГЗ. Найчастіше їх виявляють при тричі негативному РГЗ (ТНПГЗ), але оскільки загалом пацієнтів з ТНПГЗ порівняно невелика кількість, то за абсолютними показниками (кількістю пацієнтів з мутацією *BRCA*) провідні позиції матиме HR-позитивний, HER2-негативний РГЗ.

Пацієнти з РГЗ, асоційованим з мутаціями в генах *BRCA*, становлять унікальну популяцію пацієнтів, які мають відмінності в характеристиках пухлини порівняно зі спорадичною популяцією. Такі генетично-асоційовані пухлини грудної залози характеризуються швидким темпом росту та високою проліферативною активністю. Зафіксовано, що у носіїв мутацій у генах *BRCA* час подвоєння розміру пухлини менший майже у 2 рази порівняно з пацієнтами, у яких таку мутацію не виявлено (45 та 84 дні відповідно,  $p=0,048$ ), тобто пухлина зростає у 2 рази швидше.

У пацієнтів з РГЗ та мутаціями в генах *BRCA*, як правило, відмічають інші патологічні та клінічні характеристики пухлини порівняно з популяцією пацієнтів без мутацій у генах *BRCA*. Зокрема, аналіз французької бази даних пацієнтів із РГЗ виявив, що у пацієнтів з мутаціями в генах *BRCA* частіше виникають вогнища метастазування (83%) порівняно з пацієнтами без *BRCA*-мутацій або пацієнтами, яким не проводили тестування ( $p=0,008$ ). Також високий рівень проліферації Ki-67 був статистично достовірно пов'язаний з наявністю у пацієнтів мутацій генів *BRCA*. Пацієнти з гермінальними мутаціями *BRCA* були молодшого віку на момент встановлення діагнозу, ніж ті, у кого виявлено спорадичне захворювання.

Саме вік на момент встановлення діагнозу, а не група ризику чи менопаузальний статус, був єдиним фактором швидкості росту пухлини в багатофакторному аналізі. Середній темп зростання пухлини сповільнювався наполовину в кожній наступній старшій віковій групі з періодом у 10 років.

Пацієнти з РГЗ та гермінальними мутаціями *BRCA* мали вищий ризик розвитку контрлатерального рецидиву після органозберігаючих операцій порівняно із пацієнтами з РГЗ без відповідних мутацій. Так, імовірний ризик контрлатерального рецидиву через 15 років після органозберігаючих операцій для пацієнтів з РГЗ та мутаціями генів *BRCA* становив більше, ніж 40%, проти 6%, виявлених у дослідженнях для пацієнтів без таких мутацій.

Також пацієнти з РГЗ та мутаціями генів *BRCA* більш схильні до метастазів у головний мозок порівняно зі спорадичною популя-

цією. При цьому прогноз перебігу захворювання несприятливий, а загальна виживаність (ЗВ) становить 7 міс з моменту метастазування в головний мозок у пацієнтів з інвазивним РГЗ I–III стадій з мутаціями в генах *BRCA*.

Зростання ризику метастазування в центральну нервову систему (ЦНС) характерно як для пацієнтів з мутаціями *BRCA1*, так для пацієнтів з *BRCA2*, які в 53% та 25% випадках відповідно мають метастатичне ураження ЦНС. Це ще раз підтверджує, що пацієнти з гермінальними мутаціями в генах *BRCA* — це окрема група пацієнтів, які часто мають агресивну форму перебігу захворювання.

Підбиваючи підсумки, доповідка узагальнила ключові характеристики пацієнтів з РГЗ та мутаціями генів *BRCA*. У середньому такі пацієнтки на 20 років молодші на момент встановлення діагнозу порівняно із загальною групою пацієнтів з РГЗ. Частота метастатичного ураження ЦНС в якості 1-го рецидиву може бути до 40 разів вища порівняно з пацієнтами, що не є носіями мутацій *BRCA*. Крім цього, такі хворі мають значний ризик розвитку первинного раку яєчника порівняно із загальною популяцією, а також вищий ризик рецидиву контрлатерального РГЗ порівняно з пацієнтами, які не є носіями мутацій *BRCA*.

Доповідка наведена приклад клінічного випадку, коли пацієнтка віком 35 років з 11.2017 р. отримувала лікування від РГЗ, прийом олапарибу триває 2 роки, ЗВ сягає 68 міс.

Ефективність застосування олапарибу у пацієнок із HER2-негативним метастатичним РГЗ (мРГЗ) з гермінальними мутаціями в генах *BRCAm* вивчалася в дослідженнях OlupriAD та LUCY. OlupriAD — відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження фази III, в якому вивчалася застосування олапарибу в якості монотерапії порівняно з хіміотерапією у пацієнок з HER2-негативним мРГЗ з gBRCAm. Дослідження LUCY, що проводилося в умовах реальної клінічної практики, — відкрите непорівняльне багатоцентрове дослідження фази III, де вивчалася клінічна ефективність монотерапії олапарибом у пацієнок з HER2-негативним мРГЗ з гермінальними мутаціями генів *BRCA*. Результати дослідження LUCY підкреслюють більшу клінічну користь за показником ЗВ у пацієнок з *BRCAm*-асоційованим HER2-мРГЗ, які отримували олапариб в 1-й лінії терапії порівняно з подальшими лініями лікування. У дослідженні LUCY клінічний ефект олапарибу зафіксований у пацієнок з HR+HER2-статусом та статусом ТНПГЗ (когорта з гермінальними мутаціями *BRCA*), що узгоджується з результатами дослідження OlupriAD. За даними OlupriAD встановлено, що при застосуванні олапарибу частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) підвищилася вдвічі порівняно із застосуванням хіміотерапії у пацієнтів із HER2-негативним мРГЗ з гермінальною мутацією в генах *BRCA1/2*. ЧОВ у пацієнок залежно від локалізації метастазів дещо відрізнялася. Так, при метастазуванні в мозок/ЦНС ЧОВ становила 64,7% для групи, що отримувала олапариб, та 20% — для групи хіміотерапії. Аналогічну картину відмічено і в групі метастазів у легені/плевру, де відповідні показники ЧОВ становлять 61,2% та 22,2% на користь олапарибу.

Варто відмітити, що 9% пацієнтів у групі олапарибу та 0% у контрольній групі продовжували терапію в межах до-

слідження OlympiAD понад 3 роки. Медіана тривалості терапії в групі олапарибу була більша ніж вдвічі вищою порівняно з групою хімотерапії — 8,3 та 3,5 міс відповідно.

Також у дослідженні OlympiAD доведено прийнятний профіль безпеки олапарибу у пацієнток із HER2-негативним мРГЗ із гермінальною мутацією в генах *BRCA1/2*. До найчастіших побічних явищ, що відзначалися в групі олапарибу, належать нудота, анемія, блювання та загальна слабкість. Усі ступені тяжкості побічних ефектів виявлено у  $\geq 10\%$  пацієнтів, тяжкі побічні ефекти (ступінь  $\geq 3$ ) у  $\geq 2\%$  пацієнтів.

У висновках доповідачка підкреслила, що пацієнтам, у яких можна розглянути лікування PARP-інгібітором, слід запропонувати генетичне тестування для виявлення патогенних варіантів мутацій у генах *BRCA1/2* незалежно від віку, сімейного анамнезу або підтипу РГЗ. РГЗ з наявністю гермінальної мутації в генах *BRCA1/2* — специфічне захворювання, знання його особливостей надає можливість визначити оптимальний варіант терапії. Якщо пацієнт має РГЗ та мутації в генах *BRCA*, а PD-L1 негативна, ліпшим варіантом є PARP-інгібітори. Результати реальної клінічної практики в дослідженні LUCY демонструють більшу клінічну користь за показником медіани ЗВ у пацієнтів з HER2-мРГЗ з мутаціями в генах *BRCA*, які отримували олапариб як терапію 1-ї лінії порівняно з подальшими лініями терапії. Так, показник медіани ЗВ для дослідження LUCY становить 27,4 міс, а для OlympiAD — 22,6 міс.

Доповідачка вважає, що олапариб — це стандарт терапії поширеного РГЗ з мутаціями в генах *BRCA*, з профілем безпеки, який не має аналогів.

Конференцію продовжила **Анна Василівна Хмель**, провідний онколог клініки «Спеціалізований мамологічний центр», м. Київ, з доповіддю на тему «Персоналізована терапія метастатичного BRCAm-асоційованого РГЗ. Який PARP-інгібітор обрати?». Доповідачка представила на розгляд аудиторії порівняльний аналіз досліджень OlympiAD та EMBRACA. А. Хмель нагадала, яким був дизайн дослідження OlympiAD, а саме, що це було відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження III фази з порівняння ефективності та безпеки монотерапії олапарибом зі стандартом лікування на основі вибору лікарем капецитабіну, вінорельбіну або ерибуліну у пацієнтів з мРГЗ та мутаціями *gBRCA1/2*. У ньому взяли участь 302 пацієнти, які були рандомізовані у співвідношенні 2:1.

Дослідження EMBRACA — це відкрите рандомізоване дослідження фази з порівнянням безпеки та ефективності талазопарибу з терапією на вибір лікаря (ТВЛ) у пацієнтів із поширеним РГЗ та гермінальною мутацією в генах *BRCA*. У дослідження залучено 431 учасник, що рандомізовані у 2 групи у співвідношенні 2:1.

При порівнянні клініко-демографічних характеристик пацієнтів, які взяли участь у дослідженні EMBRACA і OlympiAD, виявлено, що у дослідженні OlympiAD була більша частка пацієнток із поширеним РГЗ, які отримували терапію 1-ї лінії (38,7% порівняно з 28,8%). Варто зазначити, що пацієнти, які отримували досліджувану терапію в 1-й лінії поширеного РГЗ, можуть ліпше відповідати на терапію порівняно з пізнішими лініями. Крім того, у EMBRACA включено пацієнтів з місцево-поширеним захворюванням (5,6%), на відміну від дослідження OlympiAD, у якому такі пацієнти відсутні. У пацієнток із меншою поширеністю захворювання може бути ймовірніше досягнення кращих результатів. Можна припустити, що у пацієнток у дослідженні EMBRACA наявна пізніша стадія захворювання, і тому вони можуть відмічати більш виражений ефект від лікування як у досліджуваній, так і у контрольній групах.

У дослідженні EMBRACA було менше пацієнтів із вісцеральними метастазами порівняно з OlympiAD (70% проти 82%). Варто також підкреслити, що у дослідженні EMBRACA встановлено більшу кількість випадків виходу пацієнтів із дослідження у групі ТВЛ із причин, не пов'язаних із прогресуванням захворювання. Так, можливе зниження надійності результатів у групі ТВЛ, тому що майже 44% пацієнток цієї групи вибули з дослідження EMBRACA із причин, не пов'язаних із прогресуванням захворю-

вання, побічними явищами або летальним наслідком. А. Хмель звернула увагу на те, що оскільки прямі порівняльні дослідження цих лікарських засобів не проводилися, недоцільно здійснювати будь-які порівняння та/або робити висновки, оскільки дизайн дослідження, демографічні та інші критерії могли дещо відрізнятись.

Надалі доповідачка представила порівняльні результати наведених досліджень. Терапія олапарибом поліпшила виживаність без прогресування (ВБП) на 67% із 4,2 до 7 міс порівняно із ТВЛ (ВР=0,58; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,43–0,80;  $p=0,001$ ). Натомість терапія талазопарибом поліпшила ВБП на 54% із 5,6 до 8,6 міс порівняно із ТВЛ (ВР=0,54; 95% ДІ 0,41–0,71;  $p=0,001$ ). У дослідженні OlympiAD при застосуванні олапарибу прогресування захворювання чи смерть зафіксовано у 79,5 та 73,2% пацієнтів відповідно.

У дослідженні EMBRACA аналогічні показники становили 65 та 58% пацієнтів.

Медіана часу до відповіді у дослідженні OlympiAD становила 47 днів у групі пацієнтів, що отримували олапариб, порівняно із 45 днями у групі ТВЛ. Аналогічні показники у дослідженні EMBRACA сягали 78 днів у групі талазопарибу та 51 день у групі ТВЛ.

Дослідження OlympiAD не мало достатньої потужності для виявлення можливих відмінностей за ЗВ у досліджуваних підгрупах. У дослідженні EMBRACA відмічено зівставний рівень ЗВ при застосуванні талазопарибу та ТВЛ на рівні 75%.

Показники ЗВ у разі застосування препарату олапариб як 1-ї лінії терапії мРГЗ фіксують зниження ризику летального випадку на 46%, а 41% пацієнтів, які раніше не отримували хімотерапію з приводу мРГЗ, були живими через 3 роки порівняно з 13% пацієнтів із групи ТВЛ.

Через розвиток побічних реакцій при застосуванні талазопарибу в дослідженні EMBRACA у 60,1% випадків пацієнти були змушені перервати терапію, у той час як у дослідженні OlympiAD при застосуванні олапарибу — лише у 36,1% випадків. Зниження дози лікарського засобу відбувалося у 52,4% пацієнтів у дослідженні EMBRACA в групі талазопарибу та у 25,4% випадків у дослідженні OlympiAD при застосуванні олапарибу.

Профілі побічних явищ у дослідженнях EMBRACA і OlympiAD містять як гематологічні побічні явища, так і нудоту, блювання, діарею, втому, артеріальну гіпертензію та ін.

Доповідачка акцентувала увагу на тому, що саме олапариб — це стандарт терапії BRCA-асоційованих пухлин поширеного РГЗ із профілем безпеки, що не має аналогів, а також поділилася клінічним випадком, в якому відмітила ефективність застосування олапарибу.

У січні 2019 р. до доповідачки звернулася пацієнтка віком 39 років, що мала необтяжений генетичний анамнез. Проведена мамографія підтвердила ознаки мультицентричного раку лівої грудної залози. Результати трепанбіопсії пухлини лівої грудної залози дозволили діагностувати помірнодиференційовану інвазивну карциному лумінального В типу (ER+ 100%, PR + 20%, HER-2/neu (0) статус негативний, 40% — Ki-67).

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної, черевної порожнини та малого таза з контрастним підсиленням виявила КТ-ознаки багатовузлового утворення лівої грудної залози з ураженням аксиллярних лімфовузлів ліворуч.

Встановлено діагноз «помірнодиференційована інвазивна карцинома лівої грудної залози, T2 N1 MO. Es 100%, Pr 20%, Her2neu-, Ki-67 — 40%».

Із січня до липня 2019 р. пацієнтка отримувала неoad'ювантну поліхімотерапію (НАПХТ) за схемою AC (доксорубіцин + ендоксан) + 12 введень паклітакселу 80 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5, 4 курси 1 раз на 21 день. На фоні проведеного лікування виявлено позитивну динаміку у вигляді зменшення розмірів утворень лівої грудної залози.

У серпні того ж року методом ПЛР виявлено гермінальну мутацію *BRCA1* та проведено радикальну мастектомію за Малденом зліва.

У вересні—жовтні 2019 р. пацієнтка отримала курс дистанційної променевої терапії на грудній клітці справа.

Із жовтня 2019 р. призначено гозерелін 10,8 мг, який пацієнтка приймає і наразі. Від профілактичного видалення яєчників тимчасово відмовилася. 3 листопада 2019 р. до лютого 2022 р. у пацієнтки застосовано тамоксифен 20 мг/добу.

У серпні 2021 р. пацієнтка отримала травму нижньої кінцівки: субкапітальний перелом шийки стегнової кістки, у зв'язку з чим були виконані тотальна артропластика кульшового суглоба, одностороннє та тотальне безцементне ендопротезування правого кульшового суглоба.

У грудні 2021 р. виявлено метастази в кістки скелета. Із січня 2022 р. пацієнтка почала приймати золедронову кислоту 4 мг 1 раз на 28 днів.

Враховуючи продовження хвороби та виявлення гермінальної мутації *BRCA1*, рекомендовано на вибір олапариб у дозі по 300 мг 2 рази/добу (добова доза 600 мг) або талазопариб 1 мг/добу. Із лютого 2022 р. пацієнтка почала приймати талазопариб 1 мг/добу.

Через 10 днів застосування препарату з'явилися скарги на вражену слабкість, нудоту, блідість шкірних покривів. За результатами лабораторних досліджень, зафіксовано відхилення від норми: гемоглобін — 78 г/л, моноцити — 18%, лейкоцити — 1,72, нейтрофіли — 24. Проведено симптоматичне лікування та зроблена 1-ша корекція дози — її знижили до 0,75 мг/добу. Стан пацієнтки не поліпшився. У зв'язку з повномасштабним вторгненням в Україну пацієнтка покинула Україну та тимчасово переїхала до Польщі.

Після огляду європейських колег пацієнтці провели 2-гу корекцію дози, зниживши її до 0,50 мг/добу, але вираженість анемії продовжувала збільшуватися.

3 травня 2022 р. ухвалено рішення відмінити прийом талазопарибу і почати лікування олапарибом у дозуванні по 300 мг 2 р/добу. Протягом 2 тиж стан пацієнтки нормалізувався, поліпшилися показники крові, підвищився гемоглобін.

3 травня 2022 р. до сьогодні пацієнтка отримує олапариб 600 мг/добу та золедронову кислоту 4 мг 1 раз на 28 днів. Терапія олапарибом триває 13 міс.

Відповідно до досліджень, проведених у Польщі в травні 2023 р., відмічено стабілізацію процесу щодо метастазів у кістки скелета, нових метастатичних уражень не виявлено.

Підсумовуючи, Анна Василівна підкреслила, що у пацієнтів із РГЗ *BRCAm*-тестування має проводитися до початку лікування, оскільки молекулярно-генетичне тестування є обов'язковим для ухвалення рішень щодо терапії РГЗ. Зі свого боку, *PARP*-інгібітори відіграють ключову роль у терапії пацієнтів із *HER2*-негативним РГЗ із мутацією гена *BRCA* та підвищують ВБП та ЧОВ порівняно з хіміотерапією. Основні відмінності інгібіторів *PARP* пов'язані з профілем їх побічних дій.

Наступною учасницею заходу заслухали доповідь **Ярослава Васильовича Шпарика**, кандидата медичних наук, завідувача хіміотерапевтичного відділення Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру на тему «Новий підхід у таргетній терапії раннього *BRCAm*-асоційованого РГЗ: чи є шанс на виліковування?». Спочатку спікер акцентував увагу на українських епідеміологічних даних, які свідчать, що у більшості пацієнтів РГЗ діагностують на ранній стадії (67%).

Більш ніж у 10% пацієнтів з *HR*-позитивним *HER2*-негативним неметастатичним РГЗ з 2–4 ураженими лімфовузлами рецидив виникає протягом 3 років після лікування. ЗВ через 3 роки становить лише ~75% у пацієнтів з *ТНРГЗ* із ураженням  $\geq 4$  лімфовузлів.

У пацієнтів з великою кількістю уражених лімфовузлів відзначається вищий ризик смертності. Так, відношення ризиків для смертності порівняно з *N0*, прийнятого за 1,00, становить для *N1* (2–3 уражених лімфовузлів) 2,63, для *N2* (4–9 уражених лімфовузлів) — 3,54, для *N3* (2–10 уражених лімфовузлів) — 6,10. У пацієнтів із *HR*-позитивним/*HER2*-негативним РГЗ, які не досягли повної патоморфологічної відповіді, ризик рецидиву захворювання або смерті на 51% вищий, ніж у пацієнтів із повною па-

томорфологічною відповіддю. Кореляція між досягненням повної патоморфологічної відповіді та віддаленими результатами при *HR*-позитивному РГЗ виражена менше, ніж при *ТНРГЗ*. У близько 40% пацієнтів із *ТНРГЗ*, які не досягли повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії, протягом 3 років виникає рецидив захворювання. У пацієнтів, які не досягли повної патоморфологічної відповіді, ризик рецидиву в 5–6 разів вищий, ніж у пацієнтів із повною патоморфологічною відповіддю. Після прогресування з появою віддалених метастазів можливість повного виліковування від захворювання малоімовірна. Тож на підставі певних клінічних і патоморфологічних характеристик пацієнта можна віднести до групи високого ризику, яка характеризується підвищеною ймовірністю розвитку віддалених метастазів протягом кількох років після початкового лікування.

До такої групи відносять пацієнтів із *HR*-позитивним/*HER2*-негативним РГЗ і наявністю  $\geq 4$  метастатичних лімфовузлів, яким здійснено хірургічне лікування й ад'ювантну хіміотерапію, при цьому пацієнти повинні мати  $\geq 3$  балів за шкалою *CPS & EG*, яка є актуальним інструментом для оцінки прогнозу раннього РГЗ після неoad'ювантної хіміотерапії; до груп ризику також належали пацієнти з *ТНРГЗ* із метастазами в пахових лімфовузлах (*N2*) із будь-якими розмірами пухлини або без метастазів у пахових лімфовузлах з розмірами пухлини  $> 2$  см, яким проведено хірургічне лікування й ад'ювантну хіміотерапію; пацієнтів з *ТНРГЗ*, у яких не було досягнуто повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії.

Так, пацієнти з неметастатичним РГЗ та підвищеним ризиком рецидиву після проведення первинного лікування потребують призначення препаратів із хорошою переносимістю для посилення та подовження лікування вже на етапі ад'ювантної терапії з можливістю повного виліковування.

Пацієнти з РГЗ з *BRCAm* мають більш агресивні характеристики пухлини, ніж пацієнти зі спорадичним раком за такими показниками, як вік на момент діагностування, ступінь диференціювання пухлини, частота метастазування в ЦНС, контралатеральний/іпсилатеральний рецидив, розвиток другого раку.

Тож виявлення гермінальних мутацій генів *BRCA1/2* суттєво впливає на стратегію лікування пацієнтів з раннім РГЗ. Статус генів *BRCA* допомагає в ухваленні рішень про обсяг хірургічного втручання та вибір препаратів хіміотерапії, а також про застосування таргетної терапії олапарибом вже на етапі ад'ювантного лікування.

Існують міжнародні рекомендації щодо підходів до тестування генів схильності до РГЗ, які визначають групи високого ризику (*NCCN Guidelines Version 1.2023 Hereditary Cancer Testing Criteria*). Стосовно раннього РГЗ, тестування клінічно показане в таких групах високого ризику: пацієнтам віком менше 50 років; будь-якого віку при *ТНРГЗ*, а також за наявності історії сімейної або персональної онкологічної патології. Проведення тестування важливе для ухвалення рішення щодо системного лікування інгібіторами *PARP* для метастатичного РГЗ, зокрема щодо ад'ювантної терапії олапарибом у пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу. Для пацієнтів з поширеним РГЗ результати тестування *BRCA* дають інформацію для вибору стратегії лікування, що і визначає необхідність проведення цього тестування на початковому етапі при встановленні діагнозу.

Доповідач навів приклади застосування олапарибу в низці досліджень. Так, *OlympiA* — це дослідження фази III з оцінки олапарибу порівняно з плацебо як ад'ювантної терапії при *HER2*-негативному РГЗ з мутаціями в генах *BRCA1/2* та високим ризиком розвитку рецидиву.

До хворих з високим ризиком розвитку рецидиву належать наступні групи:

- пацієнти з *HR*-позитивним *HER2*-негативним РГЗ та наявністю  $\geq 4$  метастатичних лімфовузлів, яким проведено хірургічне лікування та ад'ювантну хіміотерапію;
- особи з *HR*-позитивним *HER2*-негативним РГЗ, у яких не досягнуто повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії та оцінка за шкалою *CPS+EG* становила  $\geq 3$  бали;

- пацієнти з ТНРГЗ з метастазами в пахвових лімфовузлах або без метастазів, але з розмірами пухлини 2 см, яким проведено хірургічне лікування та ад'ювантну хіміотерапію;
- особи з ТНРГЗ, у яких не досягнуто повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії.

Отже, критеріями включення в дослідження OlympiA були гермінальні патогенні або ймовірно патогенні мутації гена *BRCA1* або *BRCA2*, РГЗ II–III стадій, HER2-негативний РГЗ (HR-позитивний або ТНРГЗ), завершене первинне комплексне лікування з проведення  $\geq 6$  циклів неoad'ювантної або ад'ювантної терапії антрациклінами та/або таксанами.

Пацієнтів рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групу, що отримувала плацебо (n=915), та групу, якій призначено олапариб у дозі 300 мг 2 р/добу (n=921).

У якості первинної кінцевої точки обрано виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ), вторинних кінцевих точок — виживаність без віддаленого метастазування (ВБВМ), ЗВ, *BRCA1/2*-асоційований рак та ін.

За підсумками 3 років спостережень показник ВБВМ становив 7%.

Абсолютна різниця ( $\Delta$ ) 4-річного показника ВБОІЗ між досліджуваними групами становила 7,3% на користь олапарibu (показник 4-річної ВБОІЗ для олапарibu (n=921) сягав 82,7%, для плацебо (n=915) — 75,4%). Результат мав статистичну достовірність та продемонстрував відносно зниження ризику розвитку інвазивного рецидиву або смерті на 37% (ВР 0,63; 95% ДІ: 0,50–0,78,  $p < 0,001$ ) Одночасно із тим, у пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію олапарибом, зафіксовано на 7% менше випадків віддаленого рецидиву або настання смерті через 3 роки порівняно з плацебо.

Важливо зазначити, що за результатами іншого широковідомого рандомізованого дослідження III фази — HERA, в якому брали участь пацієнти з раннім HER2-позитивним РГЗ, застосування трастузумабу в ад'ювантному режимі протягом 1 року мало абсолютну вигоду для пацієнтів щодо ВБОІЗ на рівні 6% на користь трастузумабу порівняно з плацебо. І сьогодні трастузумаб є стандартом лікування пацієнтів із HER2-позитивним РГЗ. Саме тому олапариб, який досяг абсолютної різниці в 7,3% щодо ВБОІЗ проти групи плацебо, також має всі шанси стати стандартом ад'ювантної терапії *BRCAm*-асоційованого раннього HER2-негативного РГЗ після проведення первинного комплексного лікування.

Одним з ключових результатів дослідження OlympiA стало те, що олапариб виявив значущу користь щодо впливу на показник ЗВ порівняно з плацебо: близько 90% пацієнтів залишилися живими протягом 4 років у групі олапарibu (показник 4-річної ЗВ для олапарibu (n=921) становив 89,8%, для плацебо (n=915) — 86,4%, абсолютна різниця — 3,4%), що продемонструвало клінічно та статистично значуще зниження ризику настання смерті на 32% (ВР 0,68; 98,5% ДІ: 0,47–0,97,  $p = 0,009$ ). Отже, ад'ювантна терапія олапарибом протягом 1 року значущо мірою знижувала ризик розвитку ВБОІЗ — на 37% протягом 4 років спостереження та сприяла збільшенню тривалості життя пацієнтів і зниженню ризику смерті на 32%.

Частоту других первинних видів раку, не пов'язаних із грудною залозою (наприклад раку яєчника), виявлено вдвічі нижчою у пацієнтів, які отримували олапариб, порівняно з плацебо. Віддалений рецидив був найчастішою подією, включеною до первинної кінцевої точки на момент обох проміжних аналізів дослідження.

Побічні явища будь-якого ступеня тяжкості становили  $\geq 10\%$ . Профіль побічних ефектів олапарibu був збіжним із результатами раніше проведених досліджень і I-го проміжного аналізу. До найчастіших побічних явищ терапії олапарибом належали нудота, втома, анемія, блювання та інші, які виникли принаймні у 10% пацієнтів та піддавалися корекції.

Доповідач навів клінічний випадок, що демонструє можливість застосування олапарibu. За медичною допомогою звернулася пацієнтка 1988 р.н.

У серпні 2020 р. у неї виявлено новоутворення нижнього квадранту правої грудної залози.

Виконана трепанбіопсія новоутворення, яка підтвердила злоякісне новоутворення. Імуногістохімічним дослідженням встановлено, що пухлина характеризується наступними показниками: ER (24%); PR (2%); Her-2 neu (–); Ki-67 (22,0%). У вересні 2020 р. виконані підшкірна двобічна мастектомія, біопсія сторожового лімфатичного вузла, двобічна мамопластика. Патоморфологічний висновок підтвердив інфільтративну протокову карциному мікропапілярної будови з ділянками слизоутворення та вогнищами протокової карциноми *in situ* на фоні фіброзної мастопатії з вогнищами лімфоклітинної інфільтрації у правій грудній залозі. Ступінь диференціювання становив G2.

У жовтні 2020 р. встановлено діагноз — рак правої грудної залози pT1pN0pM0 G2, I стадія, 2-га клінічна група, та призначено ад'ювантну гормональну терапію (тамоксифен 20 мг щоденно, гозерелін 10,8 мг).

У жовтні 2021 р. у пацієнтки діагностовано локорегіонарний рецидив захворювання, у зв'язку із чим виконано повторне висічення ураженої ділянки грудної залози та радикальна аксілярна лімфодисекція.

У 4 з 7 лімфатичних вузлів зафіксовано метастази інфільтративної протокової карциноми 2-го ступеня диференціації з ділянками папілярної будови.

Імуногістохімічне дослідження 2 видалених вогнищ грудної залози виявило:

- ER (96%); PR (20%); Her-2 neu(–); Ki-67 (67,0%);
- ER (90%); PR (1%); Her-2 neu(–); Ki-67 (48,0%).

Також виявлено гермінальну мутацію гена *BRCA1*.

Призначено ад'ювантну хіміотерапію АС-Т (доксорубіцин 90 мг + циклофосфамід 900 мг 1 раз на 21 день (4 цикли); потім паклітаксел 260 мг 1 раз на 21 день (4 цикли; виконано 2 з 4 через війну) та променеву терапію. Після чого призначено терапію олапарибом 300 мг 2 р/добу впродовж 1 року.

Пацієнтка отримувала терапію олапарибом з початку лютого 2022 р. Побічним явищем, яке у неї виявлено, відмічено нудоту I ступеня.

Отже, раннє визначення статусу мутацій генів *BRCA1/2* має вирішальне значення при визначенні тактики та для поліпшення віддалених результатів лікування. Дослідження OlympiA є першим дослідженням, в якому продемонстровано клінічні переваги інгібітора PARP (олапарibu) в якості ад'ювантної терапії пацієнтів із *BRCa*-асоційованим HER2-негативним раннім РМЗ із групи високого ризику. Ад'ювантна терапія олапарибом протягом 1 року статистично значуще знижувала ризик розвитку інвазивного захворювання або смерті на 37% і сприяла збільшенню абсолютної кількості пацієнтів без ознак інвазивного захворювання протягом 4 років на 7,3% порівняно з плацебо. Крім того, ад'ювантна терапія олапарибом зумовила збільшення тривалості життя пацієнтів і зниження ризику смерті на 32%. Профіль безпеки олапарibu був подібний до результатів попередніх досліджень. Більшість відзначених небажаних явищ були I або II ступеня тяжкості та піддавалися корекції.

### New stage in personalized breast cancer therapy: a chance for recovery

On June 23, 2023, the National Scientific and Practical Conference «New Stage in Personalized Therapy of Breast Cancer: A Chance for Recovery» took place, with the participation of leading oncologists from the largest cities of our country — Kyiv, Dnipro, Kharkiv, Lviv, and Odessa. The conference was opened with an introductory speech on the importance of the discussed topic by Mykola Fedorovych Anikusko, a candidate of medical sciences and the head of the surgical department at the Kyiv City Clinical Oncology Center.

**Key words:** breast cancer; *BRCA*; PARP-inhibitors; olaparib.

Євгенія Гончарук