

Платиначутливий рецидивуючий рак яєчника: нові можливості лікування

Одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, яке посідає перше місце у структурі смертності від онкогінекологічної патології, є рак яєчника (РЯ). Висока смертність жінок унаслідок РЯ зумовлена відсутністю скринінгу та малосимптомним перебігом захворювання, що в результаті призводить до пізньої діагностики та низької ефективності лікування. За ініціатииви Національної асоціації онкологів України 4 вересня пройшла національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в клінічній онкології в 2021 році: прорив в терапії раку яєчників», наукова програма якої була представлена на високому рівні кращими фахівцями онкологічної галузі.



Завідувачка хімотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології» Наталія Миколаївна Отченаш виступила з доповіддю «Платиначутливий рецидивуючий РЯ з мутаціями в генах *BRCA1/2*: як довго можна контролювати хворобу».

Відомо, що кожен гістологічний підтип РЯ характеризується різними генетичними особливостями. Серозний РЯ високого ступеня злоякісності розвивається у 70% випадків і характеризується наявністю генетичних мутацій (зокрема, в генах *BRCA1* чи *BRCA2*) та геномних аберацій, які призводять до дефіциту гомологічної рекомбінації ДНК пухлинної клітини (J. Prat et al., 2012; S. Banerjee et al., 2013).

Одним із лікарських засобів, який селективно викликає загибель *BRCA*-позитивних пухлин, не впливаючи на здорові клітини, є *PARP*-інгібітор олапариб (Лінпарза). Він має важливе значення у підтримуючій терапії рецидивуючого платиначутливого РЯ. Головною метою лікування рецидивуючого РЯ є подовження ремісії у 1-й та 2-й ліній терапії шляхом призначення підтримуючого лікування після початкової хімотерапії, оскільки з кожною наступною лінією відбувається скорочення періоду ремісії і розвивається резистентність до препаратів (M. Markman et al., 2000; L.C. Hanks et al., 2012). Підтримуюча терапія проводиться з метою запобігання розвитку рецидиву та впливу на мінімальну резидуальну пухлину та пухлинну ДНК, яка не ідентифікується після первинного лікування. Крім того, застосування підтримуючої терапії сприяє сповільненню росту пухлини при поширеному процесі та частковій відповіді (ЧВ) на первинне лікування, що дає змогу відтермінувати прогресування захворювання і збільшити загальну виживаність (ЗВ). Застосування олапарибу як підтримуючої терапії при платиначутливому серозному РЯ після позитивної відповіді на терапію препаратами платини дає змогу подовжити виживаність без прогресування (ВБП) та відстрочити рецидив (L. Mei et al., 2013; M. Markman et al., 2000; J.A. Ledermann et al., 2019).

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США зазначено, що тестуванню на наявність мутацій *BRCA* підлягають пацієнтки з епітеліальним РЯ (в тому числі з раком маткових труб і первинним перитонеальним раком) будь-якого віку. У настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) вказано, що тестування на наявність мутацій *BRCA1/2* рекомендоване всім пацієнткам з немезодіальним РЯ, а також що *PARP*-інгібітори є найбільш ефективними у хворих із мутаціями *BRCA1/2* (N. Colombo et al., 2019).

SOLO-2 – перше клінічне дослідження III фази, в якому використано нову лікарську форму олапарибу (таблетки) при рецидивуючому РЯ з мутацією *BRCA* (*BRCAm*). У цьому дослідженні брали участь пацієнтки з рецидивуючим серозним чи ендометріоїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, з підтвердженими гермінальними чи соматичними мутаціями *BRCA1/2*, частковою чи повною відповіддю (ПВ) на останній цикл хімотерапії на основі препаратів платини (мінімум 4 цикли) та загальним функціональним статусом за ECOG 0-1. Учасниць дослідження було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у дві групи: в 1-й (n=196) хворі отримували олапариб, у 2-й (n=99) – плацебо (E. Pujade-Lauraine et al., 2017). Пацієнтки приймали 300 мг олапарибу у формі таблеток (2 таблетки по 150 мг 2 рази на добу), це забезпечувало ідентичну ефективність щодо зменшення розмірів пухлини та прийнятний профіль безпеки порівняно з такими олапарибу у формі капсул у дозі 400 мг 2 рази на добу (J. Mateo et al., 2016). У дослідженні були включені хворі, які отримали дві та більше ліній платиновмісної хімотерапії. У 40% пацієнток безплатиновий інтервал становив від 6 до 12 міс, а ЧВ на терапію препаратами платини отримана у >50% учасниць (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

За оцінкою дослідників медіана ВБП у групі олапарибу складала 19,1 проти 5,5 міс в групі плацебо (відношення ризиків – ВР – 0,30; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,22-0,41; p<0,0001), що свідчить про значне подовження ВБП на тлі підтримуючої терапії олапарибом (рис. 1А). Крім того, ризик прогресування чи смерті в групі олапарибу під час дослідження був знижений на 70%. При аналізі ВБП незалежною групою експертів (BICR) було встановлено, що медіана ВБП у групі олапарибу складала 30,2 проти 5,5 міс у групі плацебо (ВР – 0,25; 95% ДІ 0,18-0,35; p<0,0001; рис. 1Б), а ризик прогресування чи смерті під час дослідження був знижений на 75% у групі олапарибу, що співвідноситься з результатами оцінки цього показника дослідниками (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Прогресування захворювання через 18 міс не відмічалось у 51% пацієнток, які приймали олапариб, порівняно з 16% учасниць, які отримували плацебо (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Збільшення ВБП при використанні олапарибу порівняно з плацебо спостерігалось незалежно від відповіді пухлини на платиновмісну терапію. Медіана ВБП у пацієнток із ПВ на момент включення у дослідження не була досягнута у групі олапарибу та складала 5,6 міс у групі плацебо (ВР 0,26; 95% ДІ 0,16-0,42), а у хворих із ЧВ – 13,8 та 5,5 міс відповідно (ВР 0,37; 95% ДІ 0,25-0,54). Тобто спостерігалось кількісне зростання ефективності олапарибу у пацієнток із ПВ на попередню терапію (A.M. Oza et al., 2017).

Використання олапарибу також сприяло збільшенню ВБП у пацієнток із рецидивуючим РЯ, чутливим до препаратів платини, та *BRCAm* незалежно від кількості отриманих

попередніх ліній хімотерапії. Після 2 попередніх ліній хімотерапії медіана ВБП складала 22,1 міс у групі олапарибу проти 5,7 міс у групі плацебо (ВР 0,38; 95% ДІ 0,26-0,57), після 3 – 16,9 проти 5,1 міс (ВР 0,24; 95% ДІ 0,13-0,42), а після 4 – 17,0 проти 5,4 міс відповідно (ВР 0,26; 95% ДІ 0,13-0,51; R. Penson et al., 2017).

Застосування олапарибу у пацієнток із платиначутливими рецидивами РЯ дозволяло пізніше переходити на наступну лінію терапії. Це супроводжувалося подовженням медіани часу до першої подальшої терапії (ЧППТ), яка у групі олапарибу складала 27,4 міс, а в групі плацебо – 7,2 міс (ВР 0,37; 95% ДІ 0,28-0,48; p<0,0001; A. Poveda et al., 2020).

Проміжний аналіз показника ВБП2, який відображає час до прогресування при застосуванні наступної лінії терапії, показав істотну перевагу олапарибу над плацебо: медіана ВБП2 у групі олапарибу не досягнута, у групі плацебо – 18,4 міс (ВР 0,5; 95% ДІ 0,34-0,72; p=0,0002; E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Крім того, незважаючи на відміну олапарибу після першого прогресування, ефект від проведеного лікування поширювався на наступні лінії терапії, що супроводжувалося подовженням часу до другої подальшої лінії терапії (ЧДПТ). Медіана ЧДПТ у групі олапарибу складала 35,8 проти 18,9 міс у групі плацебо (ВР 0,51; 95% ДІ 0,39-0,68; p<0,0001; A. Poveda et al., 2020).

Підтримуюча терапія олапарибом забезпечувала клінічно значуще збільшення ЗВ на 13 міс порівняно з плацебо (медіана ЗВ у групі олапарибу 51,7 міс, плацебо – 38,8 міс; ВР 0,74; 95% ДІ 0,54-1,0; p=0,0537; A. Poveda et al., 2020; S. Aghajanian et al., 2015; J.A. Ledermann et al., 2017).

Після виключення з аналізу даних 38% пацієнток з групи плацебо і 10% з групи олапарибу, які отримували інгібітор *PARP* як подальшу терапію, відмічалось зростання медіани ЗВ на 16,3 міс при прийомі олапарибу порівняно з плацебо. Медіана ЗВ у пацієнток, які приймали олапариб, становила 51,7 міс, плацебо – 35,4 міс (ВР 0,56; 95% ДІ 0,35-0,97; рис. 2; A. Poveda et al., 2020).

Таким чином, при оцінюванні вторинних кінцевих точок у дослідженні SOLO-2 було продемонстровано подовження ЧППТ, ВБП2, ЧДПТ, ЗВ після прогресування у групі олапарибу порівняно з плацебо (E. Pujade-Lauraine et al., 2017; A. Poveda et al., 2020).

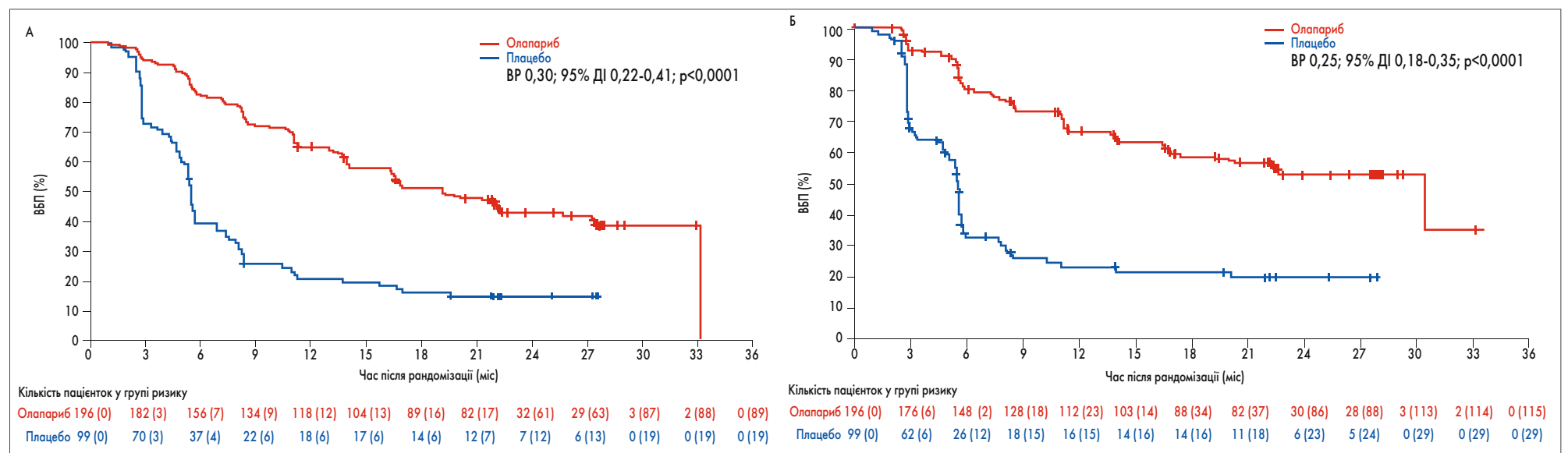
Профіль безпеки олапарибу у дослідженні SOLO-2 відповідав раніше отриманим даним, при цьому більшість побічних явищ (ПЯ) були легкого та середнього ступеня тяжкості. Найбільш частими ПЯ, про які повідомлялося у пацієнток, котрі приймали олапариб, були нудота, втомлюваність і анемія. Тільки 11% пацієнток передчасно припинили терапію через ПЯ, які були пов'язані з лікуванням (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1958 р.н.

У березні 2015 р. хворій було проведено оперативне втручання (аднексектомія, резекція великого чепця) з приводу РЯ, Т3сN0M0. Патогістологічний висновок: серозна низькодиференційована аденокарцинома з метастазами

Продовження на стор. 40.



Платиначутливий рецидивуючий рак яєчника: нові можливості лікування

Продовження. Початок на стор. 39.

у чепці. Хворій було проведено 6 циклів поліхіміотерапії (карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб) з подальшим призначенням у підтримуючому режимі бевацизумабу у дозі 15 мг/кг маси тіла протягом 1-го року та у дозі 10 мг/кг протягом 2-го року до листопада 2017 р. Було отримано ПВ на хіміотерапію з подальшою ремісією, яка тривала 2 роки 11 міс. Після лікування було проведено дослідження з визначення *BRCAm* методом полімеразної ланцюгової реакції (4 мутації), результат негативний.

У жовтні 2018 р. у хворій стався рецидив з метастазуванням у печінку, заочеревинні лімфатичні вузли.

13 листопада 2018 р. пацієнтці було проведено вторинну циторедукцію у вигляді комбінованої ретроперитонеальної пангістеректомії з тазовою перитонектомією, екстирпації культі чепця, видалення метастазів печінки, атипової резекції S4, 5, 7 печінки, холецистектомії, низької передньої резекції прямої кишки, санації та дренажування черевної порожнини. Патогістологічно у підслизовому шарі кишечника і в 7 із 12 лімфатичних вузлів виявлено клітини низькодиференційованого залозистого папілярного раку, а у черевній порожнині – розростання низькодиференційованого залозистого папілярного раку з великими некрозами та 1 метастазом у печінці.

Хворій було проведено 6 циклів 2-ї лінії поліхіміотерапії (карбоплатин + гемцитабін). Після закінчення терапії ознак прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії (КТ) не виявлено, рівень онкомаркера СА-125 був у межах норми. Повторно виконано тестування на *BRCAm* методом полімеразної ланцюгової реакції (8 мутації) та отримано позитивний результат. 3 травня 2019 р. пацієнтка приймає препарат **Лінпарза** у стандартній дозі у підтримуючому режимі. У хворій не відмічається прогресування захворювання протягом 2 років і 4 міс.

Таким чином, SOLO-2 – дослідження, в якому було продемонстровано клінічно та статистично значущі результати щодо первинних і вторинних кінцевих точок у пацієнток з рецидивуючим платиначутливим *BRCa*-позитивним РЯ. Дані, отримані в цьому клінічному дослідженні, підтверджують результати дослідження Study-19.

Завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталія Григорівна Уржумова розповіла про тактику лікування платиначутливого рецидивуючого РЯ.

– Порушення гомологічної рекомбінації та розвиток її дефіциту (HRD) характерний для близько 50% пацієнток із серозними пухлинами яєчників високого ступеня злоякісності. При цьому найвідоміші мутації, які призводять до HRD, – гермінальні та соматичні мутації в генах *BRCAl/2*, що складають близько 30% усіх мутацій при серозному РЯ високого ступеня злоякісності (P.A. Konstantinopoulos et al., 2015). HRD призводить до накопичення додаткових мутацій, нестабільності хромосом, підвищеного ризику злоякісного переродження та зниження здатності пухлинної клітини відновлюватися після пошкодження цитостатичними препаратами (C.J. Lord et al., 2012; A.M. Manrquard et al., 2015; M.J. O'Connor et al., 2015).

При прийомі препаратів платини через наявність HRD відновлення пошкоджень ДНК не відбувається, що супроводжується збільшенням кількості двониткових розривів у клітинах серозної епітеліальної пухлини високого ступеня злоякісності, які діляться. Механізм дії олапарибу полягає у блокаді здатності клітини відновлювати одностикові розриви, тим самим сприяючи збільшенню кількості двониткових розривів, що спричиняє загибель клітини (M.J. O'Connor et al., 2015; H. Farmer et al., 2005; H.E. Bryant et al., 2005).

Виділяють декілька біомаркерів, які дозволяють визначити чутливість до PARP-інгібіторів, а саме: лабораторні (наявність *BRCAm*, HRD) та клінічні (високозлоякісний серозний гістотип, кількість попередніх ліній терапії, тривалість безплатинового періоду, відповідь на терапію препаратами платини; S. Benafif et al., 2015; P.A. Konstantinopoulos et al., 2015; L.C. Hanker et al., 2012). За даними J. Ledermann та співавт. (2016), чим вищий рівень HRD, тим більша чутливість пухлини до PARP-інгібіторів. Сьогодні активно дискутується питання про доцільність впровадження визначення HRD у клінічну практику, однак клінічні біомаркери при рецидивуючому РЯ поки залишаються основними предикторами для подальшого прийому PARP-інгібіторів.

Ефективність і безпеку PARP-інгібітору олапарибу вивчали у рандомізованому дослідженні Study-19 у пацієнток із платиначутливим рецидивом РЯ після ≥ 2 попередніх платиновмісних режимів незалежно від статусу *BRCa*. Хворих було рандомізовано у 2 групи: у 1-й призначали олапариб у дозі 400 мг (капсули) 2 р/добу, у 2-й – плацебо. У дослідження включали пацієнток із ПВ чи ЧВ на платиновмісну терапію, при цьому більше 51% учасниць в обох групах отримали 3 і більше попередніх ліній хіміотерапії.

Було встановлено достовірне зростання медіани ВБП, яка у групі олапарибу складала 8,4 міс, а в групі плацебо – 4,8 міс (BP 0,35; 95% ДІ 0,25-0,49; $p < 0,0001$; J. Ledermann et al., 2014). Підтримуюча терапія олапарибом подовжувала ВБП незалежно від статусу *BRCAm*, однак найбільша користь від терапії відмічалася у пацієнток з *BRCAm*. Так, медіана ВБП у пацієнток з *BRCAm* у групі олапарибу складала 11,2 проти 4,3 міс у групі плацебо (BP 0,18; 95% ДІ 0,10-0,31; $p < 0,0001$), а в учасниць без *BRCAm* – 7,4 проти 5,5 міс відповідно (BP 0,54; 95% ДІ 0,34-0,85; $p = 0,0075$; J. Ledermann et al., 2016).

Застосування олапарибу у підтримуючому режимі також збільшує ЧППТ та ЧДПТ незалежно від статусу *BRCa*, однак найбільш значущі результати відмічалися у групі хворих з *BRCAm*. Медіана ЧППТ у пацієнток із *BRCAm* у групі олапарибу складала 15,6 міс (95% ДІ 15,6-28,2) проти 6,2 міс (95% ДІ 5,3-9,2) у групі плацебо (BP 0,32; 95% ДІ 0,22-0,48; $p < 0,0001$). За відсутності *BRCAm* медіана ЧППТ у групі олапарибу становила 12,9 міс (95% ДІ 7,8-15,3) проти 6,9 міс (95% ДІ 5,7-9,3) у групі плацебо (BP 0,45; 95% ДІ 0,3-0,66; $p < 0,0001$). Медіана ЧДПТ у хворих з *BRCAm*, які приймали олапариб, становила 22,0 міс (95% ДІ 17,7-34,9) проти 15,3 міс (95% ДІ 14,0-18,7) у пацієнток, які приймали плацебо (BP 0,41; 95% ДІ 0,28-0,62; $p < 0,0001$), а при відсутності *BRCAm* – 17,0 (95% ДІ 15,2-19,8) проти 14,7 міс (95% ДІ 12,8-18,3) відповідно (BP 0,63; 95% ДІ 0,43-0,94; $p = 0,023$; J. Lederman et al., 2016).

При фінальному аналізі ЗВ з медіаною тривалості спостереження 6,5 року було виявлено також переваги щодо ЗВ у загальній популяції групи олапарибу, незважаючи

на кросовер (23% учасниць у групі плацебо згодом отримували PARP-інгібітори). Медіана ЗВ у групі олапарибу складала 29,8 проти 27,8 міс у групі плацебо (BP 0,73; 95% ДІ 0,55-0,95; $p = 0,02138$; J. Lederman et al., 2016). Отримані результати також показують, що існують пацієнтки, які відповідають на терапію олапарибом протягом 6 років незалежно від статусу *BRCa* (11% хворих мали відповідь на терапію препаратом **Лінпарза** упродовж 6 років і більше порівняно з 1% у групі плацебо). Крім того, аналіз біомаркерних характеристик у 15 пацієнток, які отримували олапариб понад 6 років, показав, що у 9 з них наявні *BRCAm* (C. Gourley et al., 2017).

Таким чином, у дослідженні Study-19 з найдовшим періодом спостереження серед всіх PARP-інгібіторів було показано ефективність олапарибу при платиначутливому високозлоякісному РЯ. При цьому 20% пацієнток отримували терапію 3 роки і довше, а 10% хворих продовжили лікування після 6 років (J. Lederman et al., 2016).

OPINION – непорівняльне відкрите багатоцентрове клінічне дослідження ІІІ фази, проведене з метою підтвердження ефективності підтримуючої терапії олапарибом при чутливому до препаратів платини рецидивуючому РЯ з негермінальною мутацією гена *BRCa* за наявності ПВ чи ЧВ на хіміотерапію препаратами платини. У цьому дослідженні хворі отримували олапариб у дозі 300 мг перорально. На початковому етапі дослідження у 65,9% пацієнток відмічалася ЧВ на їх останню терапію препаратами платини, при цьому 40,9% хворих отримували олапариб у підтримуючому режимі у 3-й та подальших лініях терапії. Крім того, 43% учасниць мали позитивний статус HRD, незважаючи на те що пацієнтки з гермінальними *BRCAm* були виключені з дослідження (A. Poveda et al., 2021).

Медіана ВБП складала 9,2 міс (95% ДІ 7,6-10,9) у загальній популяції пацієнток з РЯ, а ознаки прогресування захворювання були відсутні у 65,6% пацієнток через 6 міс та у 37,0% – через 12 міс (рис. 3; A. Poveda et al., 2020).

Активність олапарибу відмічалася незалежно від статусу HRD чи *BRCAm*. Профіль ПЯ у дослідженні OPINION відповідав такому у попередніх дослідженнях. При прийомі олапарибу ПЯ переважно були легкого чи помірного ступеня тяжкості, керувалися шляхом тимчасового припинення лікування чи корекції дози. 7,5% пацієнток припинили терапію через ПЯ, пов'язані з застосуванням олапарибу.

Отже, результати дослідження OPINION підтверджують ефективність підтримуючої терапії олапарибом при чутливому до препаратів платини рецидивуючому РЯ.

Сьогодні показаннями до призначення олапарибу є наявність серозного високозлоякісного рецидивуючого платиначутливого РЯ маткових труб або первинного перитонеального раку, ПВ чи ЧВ (>30% зменшення пухлини) на хіміотерапію препаратами платини незалежно від статусу *BRCa*.

Клінічний онколог, хіміотерапевт онкологічної клініки «Інновація» (м. Київ) Оксана Миколаївна Лацинникова представила цікавий клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1969 р.н.

У січні 2017 р. хворій вперше було встановлено діагноз серозна аденокарцинома обох яєчників сT3c, G3. На 17.01.2017 рівень базового онкомаркера СА-125 становив 376 ОД/мл. Пацієнтці було проведено первинне лікування: лапароскопічна тотальна гістеректомія з оментектомією (06.02.2017) з подальшим призначенням одного циклу карбоплатини у поєднанні з паклітакселом та 5 циклів карбоплатини у комбінації з паклітакселом і бевацизумабом. Курс лікування хвора завершила 07.06.2017, після чого їй було проведено КТ

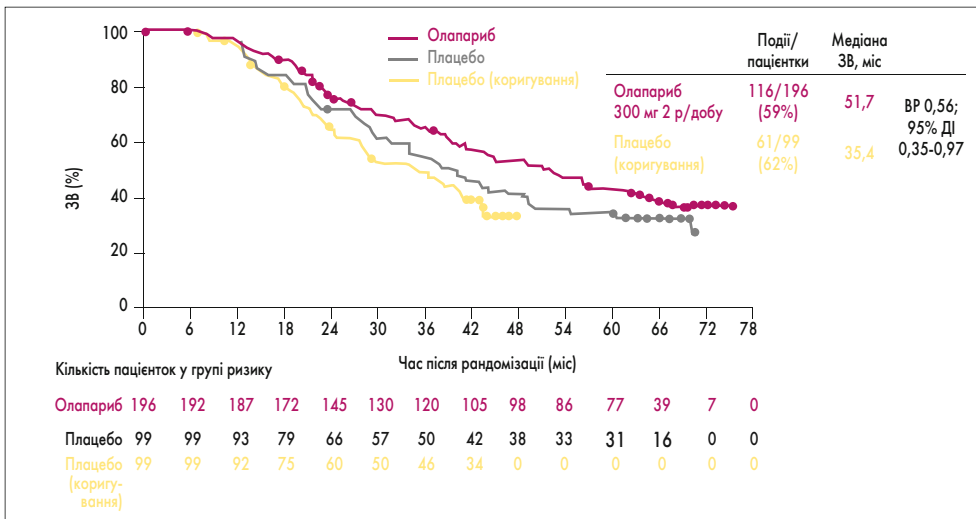
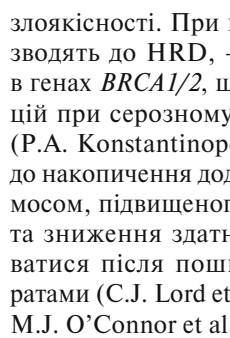


Рис. 2. Медіана ЗВ у групах олапарибу та плацебо (після коригування) у дослідженні SOLO-2

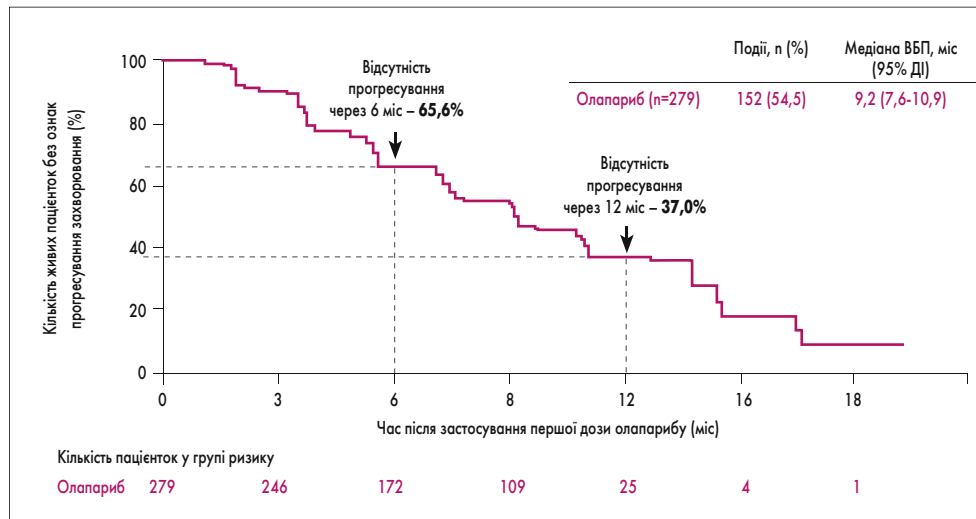


Рис. 3. Медіана ВБП у загальній популяції пацієнток з РЯ та негермінальною мутацією гена *BRCa*

(23.06.17), на якій ознак захворювання не виявлено. Рівень СА-125 складав 3,6 ОД/мл (23.06.2017). Як підтримуючу терапію хворій було призначено 18 циклів бевацизумабу у дозі 15 мг/кг, курс лікування яким хвора завершила 09.03.2018.

Перший рецидив у пацієнтки виявлено у червні 2018 р. Він характеризувався біохімічним і рентгенологічним прогресуванням і зростанням рівня СА-125 до 132 ОД/мл. На КТ (20.06.2018) відмічалися збільшення наддіафрагмальних лімфатичних вузлів до 11 мм та асцит. Крім того, було виявлено гермінальну мутацію гена *BRCA1* (5382insC). Пацієнтці було призначено 6 циклів паклітакселу та карбоплатину, після завершення лікування (10.03.2018) було отримано ПВ. На КТ (жовтень 2018) спостерігалось зменшення розмірів наддіафрагмальних лімфатичних вузлів до 3-5 мм, вільної рідини у черевній порожнині не зафіксовано. Пацієнтці було призначено олапариб у підтримуючому режимі з жовтня 2018 по серпень 2020 р., що дозволило досягти ремісії тривалістю 21 міс.

Другий рецидив у хворої настав 04.09.2020. Він супроводжувався біохімічним і рентгенологічним прогресуванням, підвищенням рівня СА-125 до 97,5 ОД/мл. На КТ відмічалася негативна динаміка з появою ознак карциноматозу очеревини та розвитком асциту. Призначено 3 цикли карбоплатину у поєднанні з паклітакселом, після чого на КТ відмічалися ознаки стабілізації захворювання. Потім пацієнтці було проведено ще 3 цикли карбоплатину у поєднанні з паклітакселом, після чого рівень СА-125 знизився до 23,7 ОД/мл. На КТ відмічалася негативна динаміка у вигляді мінімальних ознак карциноматозу очеревини з ростом раніше виявлених вогнищ від 5 до 11 мм, збільшенням лімфатичних вузлів внутрішньої пахвової групи справа та появи поодиноких збільшених лімфатичних вузлів шлунково-дванадцятипалої зв'язки.

За рішенням консилиуму лікування з приводу третього рецидиву включало 3 цикли ліпосомального доксорубіцину, після чого на КТ у хворої відмічалися ознаки стабілізації, а рівень СА-125 дещо підвищився та складав 67 ОД/мл. Згодом хворій було призначено 2 цикли ліпосомального доксорубіцину у поєднанні з карбоплатином. Однак при проведенні КТ (28.07.2021) зафіксовано прогресування захворювання у вигляді мінімальних ознак карциноматозу очеревини, наявності метастазів у лімфатичних вузлах внутрішньої пахвової групи справа, поодиноких збільшених вузлів гепатодуоденальної зв'язки, появи поодиноких вогнищ у печінці, збільшення в розмірах вогнищ в очеревині та випоту у порожнині малого таза. Рівень СА-125 складав 219 ОД/мл.

Лікування з приводу четвертого рецидиву пацієнтка розпочала у вересні 2021 р. з прийому гемцитабіну та бевацизумабу з можливим подальшим продовженням застосування бевацизумабу у підтримуючому режимі. На початку вересня 2021 р. ЗВ цієї пацієнтки складала 49 міс. Хвора продовжує терапію.

При порівнянні даних дослідження SOLO-1 (призначення олапарибу як підтримуючої терапії після 1-ї лінії хіміотерапії) та SOLO-2 (застосування олапарибу після 2-ї лінії хіміотерапії) ВБП складала 56,0 та 22,1 міс відповідно. Отримані дані свідчать про те, що підтримуюча терапія олапарибом у 1-й лінії дозволяє досягти тривалішого безрецидивного періоду порівняно з іншими лініями терапії (R. Penson et al., 2017; R.A. Burger et al., 2011; S. Banerjee et al., 2020).

Таким чином, послідовність лікування у цьому клінічному випадку відповідала стандартам того часу. Однак якщо на момент встановлення діагнозу були доступні результати дослідження SOLO-1, то послідовність прийому препаратів підтримуючої терапії могла б бути іншою, враховуючи ефективність олапарибу після 1-ї лінії хіміотерапії у пацієнок з *BRCA*-асоційованим РЯ.



Завідувач хіміотерапевтичного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик виступив з доповіддю «Чи змінюють результати Study-19 і OPINION сучасні підходи і практики в діагностиці та лікуванні пацієнок з рецидивуючим РЯ незалежно від *BRCA* мутації?».

— Ефективність бевацизумабу у складі комбінованої хіміотерапії та у підтримуючому режимі у пацієнок із рецидивуючим РЯ вивчали у клінічних дослідженнях OCEANS, GOG-0213 та AURELIA (С. Aghajanian et al., 2012; R.L. Coleman et al., 2017; E. Pujade-Lauraine et al.,

2014). У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази OCEANS було показано, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії (гемцитабін + карбоплатин) з продовженням прийому бевацизумабу в підтримуючому режимі у пацієнок із платиновичувим рецидивуючим РЯ сприяло статистично значущому зростанню ВБП на 3,7 міс без збільшення ЗВ порівняно з такими у групі хворих, які отримували тільки комбінацію хіміотерапевтичних препаратів (С. Aghajanian et al., 2015).

У іншому клінічному дослідженні GOG-0213 було показано, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії (паклітаксел + карбоплатин) із подальшою підтримуючою терапією бевацизумабом у пацієнок із платиновичувим рецидивуючим епітеліальним РЯ сприяло зростанню медіани ВБП на 3,4 міс та номінальному збільшенню медіани ЗВ на 4,9 міс (не була статистично значущою) порівняно з ХТ (R.L. Coleman et al., 2017). У рандомізованому дослідженні III фази AURELIA при поєднанні бевацизумабу з хіміотерапією у пацієнок із рецидивуючим РЯ, резистентним до препаратів платини, подовження ЗВ також не відмічалось (E. Pujade-Lauraine et al., 2014).

Ключовими дослідженнями з вивчення ефективності олапарибу у пацієнок із платиновичувим рецидивом РЯ незалежно від статусу *BRCA* є Study-19 та OPINION, а у хворих із платиновичувим рецидивом РЯ та *BRCA* — SOLO-2 (J.A. Ledermann et al., 2014; A. Poveda et al., 2021; E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

При розгляді даних ключових досліджень із вивчення олапарибу та бевацизумабу можна зауважити, що 54% пацієнок у дослідженні Study-19 мали гермінальну або соматичну *BRCA*, а 10% в OPINION — соматичну *BRCA*, при цьому у дослідженнях OCEANS та GOG-0213 *BRCA* не визначали. При використанні олапарибу в підтримуючому режимі у дослідженнях Study-19 та OPINION відмічалось подовження ВБП на 8,4 та 9,2 міс відповідно. У дослідженнях OCEANS та GOG-213 медіана ВБП при застосуванні бевацизумабу складала 12,4 та 13,8 міс відповідно. Однак при розгляді наявних даних слід враховувати, що у дослідженнях Study-19 та OPINION підрахунок медіани ВБП проводився від початку підтримуючої терапії, а у дослідженнях OCEANS та GOG-0213 — з моменту рандомізації та початку хіміотерапії, тривалість якої в середньому може складати від 4,2 до 5 міс (J.A. Ledermann et al., 2014; A. Poveda et al., 2021; С. Aghajanian et al., 2012; R.L. Coleman et al., 2017).

Оцінка користі терапії з використанням шкал ASCO-NHB та ESMO-MCBS проводилася J.R. Foote та співавторами (2019). За шкалою ASCO-NHB у дослідженнях OCEANS та GOG-213 кількість балів складала 35 та 26 відповідно при порівнянні з когортою пацієнтів з *BRCA* у дослідженнях Study-19 та OPINION, у яких кількість балів становила 47 та 62 відповідно. За шкалою ESMO-MCBS у дослідженнях з бевацизумабом було отримано 2 бали при порівнянні з когортою хворих з *BRCA*, котрі приймали олапариб (Study-19 та OPINION), у якій цей показник складав 4 бали. У пацієнтів без *BRCA* у дослідженні Study-19 кількість балів за шкалами ASCO-NHB та ESMO-MCBS складала 32 та 2 відповідно.

Згідно з настановами ESMO, вибір лікування при рецидиві РЯ залежить від чутливості до платиновичувих хіміотерапій. При отриманні відповіді на платиновичуву хіміотерапію можна рекомендувати PARP-інгібітори у підтримуючому режимі. За відсутності раннього симптомного рецидиву при використанні попередньої лінії платиновичувих хіміотерапій можна призначати хворим платиновичуву хіміотерапію з додаванням бевацизумабу або підтримуючу терапію PARP-інгібіторами (за наявності показань). Можна рекомендувати застосування PARP-інгібіторів (олапарибу, нірапарибу* і рикапарибу*) в підтримуючому режимі при РЯ після відповіді на 2-гу або наступні лінії лікування на основі препаратів платини, однак найбільшу користь від терапії отримують пацієнтки із *BRCA*. Тому пацієнткам, у яких немає потреби у терміновому симптоматичному лікуванні або яким бевацизумаб протипоказаний (наприклад, при тромбозі, фістулі), слід призначати PARP-інгібітори за отримання відповіді на лікування препаратами платини незалежно від наявності *BRCA*. Пацієнткам із сильно вираженими симптомами, у яких немає протипоказань до застосування бевацизумабу, можна призначати комбінацію препаратів платини з бевацизумабом. Хворим із доведеною або прогнозованою/очікуваною платиновичуву резистентністю може бути запропонована послідовна безплатиновичуву хіміотерапія з додаванням бевацизумабу, якщо є показання (N. Colombo et al., 2019).

Таким чином, при платиновичувому рецидиві за відсутності потреби у терміновій симптоматичній терапії та наявності відповіді на лікування препаратами платини можна рекомендувати олапариб у підтримуючому режимі незалежно від *BRCA*-статусу.



Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька представила цікавий клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнтка, зріст 165 см, маса тіла 127 кг, індекс маси тіла 46,6 кг/м².

Госпіталізована 26.05.2012 у клініку з діагнозом асцит нез'ясованого генезу при радіологічних ознаках карциноматозу чепця і з невідомою знахідкою в ділянці яєчників (рівень СА-125 – 92,8 ОД/мл). Мала супутні захворювання: артеріальна гіпертензія 3 ступеня, кризовий перебіг; ішемічна хвороба серця; серцева недостатність 1 ступеня зі збереженою систолічною функцією.

Пацієнтці було проведено діагностичну лапароскопію з біопсією і виявлено інтраперитонеальний карциноматоз та асцит. При взятті біопсії встановлено наявність серозно-папілярної помірно диференційованої аденокарциноми яєчника/очеревини.

Хворій було розпочато неoad'ювантну хіміотерапію за протоколом паклітаксел + карбоплатин (3 цикли). Оцінка відповіді на терапію була утруднена через відсутність радіологічних знахідок, що можна виміряти, і наявність непереконливого збільшення рівня СА-125. Однак після 4-го циклу вміст СА-125 нормалізувався.

У жовтні 2012 р. у хворої виникло гостре порушення мозкового кровообігу, яке фахівці іншої клініки розцінювали як наявність метастазів у головному мозку. Проте у нашій клініці було підтверджено ішемічний інсульт, при якому хірургічне лікування не було показано. Тому пацієнтці було рекомендовано продовжити курс хіміотерапії до 6 циклів. Після закінчення хіміотерапії хвора перебувала у стабільному стані до лютого 2015 р. (моменту прогресування). Прогресування захворювання почалося через 30 міс після встановлення діагнозу і 25 міс після закінчення хіміотерапії. Було розпочато 8 циклів хіміотерапії за протоколом паклітаксел + карбоплатин + бевацизумаб з редукцією дози паклітакселу на 25% через розвиток полінейропатії. Прийом бевацизумабу у підтримуючому режимі продовжили ще на 4 цикли (до 12 циклів). Хвора закінчила лікування 16.10.2015.

Через 5,5 міс після закінчення останнього циклу хіміотерапії (05.04.2016) на КТ відмічалось незначне збільшення розмірів лімфатичних вузлів лівої надключичної групи і декількох заочеревинних лімфатичних вузлів. Рівень СА-125 складав 27,81 ОД/мл. Хворій було рекомендовано спостереження до появи клінічних проявів.

У січні 2017 р. у хворої відмічалось значне збільшення асциту. Було розпочато курс хіміотерапії паклітаксел (1 раз на тиждень) + карбоплатин (1 раз на 21 день); позитивна динаміка відмічалась після 3, а стабілізація – після 6 циклів. Крім того, у хворої було підтверджено наявність *BRCA*.

07.01.2018 пацієнтці було призначено олапариб (400 мг 2 р/день перорально) в підтримуючому режимі. Причиною вибору олапарибу є висока платиновичувість у цієї пацієнтки (тривалість безплатиновичувого періоду близько 2 років), хороша відповідь на останню платиновичуву хіміотерапію (наявність рентгенологічної відповіді, зменшення асциту і зникнення симптомів), артеріальна гіпертензія 3 ступеня й тромбоемболія легеневої артерії в анамнезі (протипоказання до прийому бевацизумабу), задовільний профіль безпеки й переносимості препарату та переконливі дані щодо його клінічної ефективності незалежно від статусу *BRCA*.

01.12.2020 хворій було виконано КТ органів грудної клітки й черевної порожнини, за даними якої було зроблено висновок про стабілізацію процесу з тенденцією до прогресування. При біопсії надключичного лімфатичного вузла гістологічно було виявлено метастаз серозної карциноми яєчника G2, ER та PR: 95%. Рівень СА-125 становив 291 ОД/мл. Пацієнтка продовжила прийом олапарибу.

06.06.2021 стан пацієнтки погіршився, з приводу чого було розпочато 3 цикли хіміотерапії паклітаксел + карбоплатин + бевацизумаб, після чого відмічалась позитивна динаміка. Хворій було рекомендовано продовжити хіміотерапію до 6 циклів з подальшим прийомом бевацизумабу.

Отже, слід переглянути ведення пацієнок з РЯ, особливо щодо виконання оперативного втручання у цих хворих, що може позитивно відобразитися на тривалості та якості їх життя.

Таким чином, представлені у рамках науково-практичного заходу результати клінічних досліджень, присвячених олапарибу, та досвід ведення хворих на РЯ сьогодні відкривають нові можливості підвищення ефективності лікування пацієнок із платиновичувим рецидивуючим РЯ незалежно від наявності *BRCA*.

МОЖЛИВІСТЬ

МРІЯТИ

ЛІНПАРЗА — єдиний* PARP-інгібітор, схвалений в Україні до застосування в якості підтримуючої монотерапії ВПЕРШЕ виявленого поширеного раку яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 у разі відповіді пухлини на ПЕРШУ ЛІНІЮ платиновмісної хіміотерапії^{1,2}

Призначення препарату **ЛІНПАРЗА** дозволяє досягти тривалої ремісії: **КОЖНА ДРУГА ПАЦІЄНТКА** з вперше виявленим поширеним раком яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 **МОЖЕ ЖИТИ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ БІЛЬШЕ ніж 4,5 років²**

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олапарибу. **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), в 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 місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводилося 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 пацієнток з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім опередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Противопоказання.** Підвищена гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю під час лікування та протягом 1 місяця 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, блювота, діарея, диспепсія, втомлюваність, 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 детальнішої 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, симпозиумах 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-якій з продуктів компанії Астразенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте будь ласка за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02 Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

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

* станом на травень 2021

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 2. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020, 19-21 September, Abstract #811MO.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенек Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх. Тел. 391 52 82, факс 391 52 81.