

## Современные возможности первой линии терапии рака яичников: фокус на поддерживающей терапии

А.А. Румянцев<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>2</sup> Институт онкологии Хадасса Москва; 121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 46, стр. 1, Инновационный центр Сколково

### Резюме

Рак яичников – одна из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России: в 2018 г. 7 616 женщин умерло от этого заболевания. Показатель количества пациенток, состоящих на учете в течение 5 или более лет, в 2018 г. составил всего 3,4%, что, вероятно, соотносится с низкими показателями 5-летней выживаемости. При этом последние 2 года в лечении BRCA-ассоциированного рака яичников, на долю которого приходится до 35% случаев заболевания, произошла революция. Были опубликованы результаты ряда крупных исследований III фазы, посвященных изучению применения ингибиторов PARP при данном подтипе заболевания. Их результаты продемонстрировали выраженное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти при применении ингибиторов PARP после первой линии терапии рака яичников. В данной публикации нами проведен сравнительный анализ эффективности различных ингибиторов PARP при BRCA-ассоциированном раке яичников. Показатель снижения относительного риска составил для олапариба, нирапариба и велипариба 70, 60 и 56% соответственно, при этом преимущество применения указанных препаратов отмечено во всех подгруппах пациентов. Проведен сравнительный анализ безопасности различных ингибиторов PARP, оценены риски развития различных токсических явлений на фоне их применения. На основании сопоставления опубликованных данных о профиле их безопасности сделан вывод, что олапариб является наиболее безопасным представителем данного класса, особенно в контексте проведения терапии в амбулаторных условиях. Проанализированы возможные пути оптимизации применения PARP-ингибиторов при диссеминированном раке яичников.

**Ключевые слова:** олапариб, нирапариб, велипариб, рак яичников, химиотерапия, BRCA, поддерживающая терапия

**Для цитирования:** Румянцев А.А. Современные возможности первой линии терапии рака яичников: фокус на поддерживающей терапии. *Медицинский совет*. 2020;(20):62–68. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-62-68.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## The latest first-line treatment options for ovarian cancer: focus on maintenance therapy

Alexey A. Rumyantsev<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Skolkovo, Moscow, 121205, Russia

### Abstract

Ovarian cancer is one of the leading causes of death from gynecologic cancers in Russia: in 2018, 7616 women died from this disease and the proportion of patients who is under observation for 5 years or more was only 3.4%, which probably indicates very low 5-year survival. At the same time, there was a tremendous paradigm shift in the treatment of BRCA-associated ovarian cancer. A number of large phase III trials have been published on the use of PARP inhibitors in this subtype of the disease. Their results demonstrated a marked reduction in the risk of disease progression or death with PARP inhibitors after first-line therapy for advanced ovarian cancer. Here we present a comparative analysis of the efficacy of various PARP inhibitors in BRCA-associated ovarian cancer. The relative risk reduction in disease progression or death for olaparib, niraparib and veliparib was 70%, 60% and 56%, respectively and advantage of using these drugs noted in all patient subgroups. Comparative analysis of the safety of various PARP inhibitors was carried out as well, the risks of developing various toxicity were assessed. Based on a comparison of published data on their safety profile, it was concluded that olaparib is the safest drug of this class, especially in the context of therapy on an outpatient basis. Possible ways to optimize the use of PARP inhibitors in disseminated ovarian cancer have been analyzed.

**Keywords:** olaparib, niraparib, veliparib, chemotherapy, BRCA, maintenance therapy

**For citation:** Rumyantsev A.A. The latest first-line treatment options for ovarian cancer: focus on maintenance therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):62–68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-62-68.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) – одна из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России: в 2018 г. 7616 женщин умерло от этого заболевания. Показатель однолетней летальности при раке яичников в настоящее время составляет 19,4%, значительно превосходя аналогичный показатель для рака молочной железы (5,5%), тела (7,9%) и шейки матки (13,5%). Показатель количества пациенток, состоящих на учете в течение 5 или более лет, составил всего 3,4%, что, по всей вероятности, соотносится с очень низкими показателями 5-летней выживаемости, наблюдаемыми в нашей стране [1, 2]. Во многом такая ситуация обусловлена фактом поздней диагностики: в подавляющем большинстве случаев РЯ выявляется на III–IV стадии [2]. Методы профилактики и ранней диагностики РЯ в настоящее время не разработаны, а попытки создания скрининговых программ оказались безрезультатными [3].

В течение последних 20 лет проводились многочисленные исследования, призванные улучшить отдаленные результаты лечения РЯ при помощи разработки новых схем лекарственной терапии [4, 5], режимов дозирования и путей введения «традиционных» препаратов первой линии, паклитаксела и производных платины [6, 7], а также применения антиангиогенных препаратов [8, 9], однако это не принесло желаемого результата. По настоящий момент «золотым стандартом» первой линии лекарственной терапии рака яичников остается комбинация паклитаксела и карбоплатина.

Открытие мутаций генов *BRCA1/2*, как фактора наследственной предрасположенности к развитию наследственного рака молочной железы и яичников, послужило развитию научных разработок, посвященных возможностям целенаправленного использования этой уязвимости для разработки методов таргетной терапии диссеминированного рака яичников [10]. Указанные гены участвуют в процессах гомологичной рекомбинации ДНК, необходимых для устранения двунитевых разрывов ДНК. Нарушение функционирования генов *BRCA1/2* приводит к увеличению нестабильности генома опухолевых клеток, в таких условиях критически важным для выживания клеток становится функционирование белка PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), чей синтез кодируется одноименным геном. На этом факте базируется концепция теории синтетической летальности – подавление активности PARP в условиях дефицита гомологичной рекомбинации, обусловленного мутацией *BRCA1/2* или других генов, с высокой вероятностью приведет к гибели опухолевых клеток. Помимо этого, описаны и другие потенциальные механизмы противоопухолевой активности ингибиторов PARP.

Эта теория нашла свое применение в клинической практике и уже более 5 лет с успехом используется в клинической практике для лечения рецидивов РЯ [11, 12]. В последнее время были представлены результаты ряда крупных рандомизированных исследований, посвященных применению ингибиторов PARP в составе первоначального лечения РЯ. Данная статья посвящена обзору современных возможностей применения PARP-ингибиторов и их роли в первой линии терапии РЯ.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ PARP В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

### Олапариб

Эффективность применения олапариба в поддерживающей терапии у пациенток, завершивших первую линию терапии по поводу диссеминированного рака яичников, была продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы SOLO-1, чьи результаты были опубликованы К. Moore et al. в 2018 г. в *New England Journal of Medicine*. В исследование включались пациентки с III–IV стадиями РЯ, маточных труб или первичным раком брюшины с серозным или эндометриоидными гистологическими подтипами заболевания высокой степени злокачественности. Пациентки с III стадией заболевания включались после проведения хирургического лечения в виде первичной или интервальной циторедукции, пациентки с IV стадией могли быть включены без выполнения хирургического лечения. Всем пациенткам проводилось определение BRCA-статуса опухоли, допускалось как тестирование в центральной лаборатории, так и локальное определение мутационного статуса генов *BRCA1/2* с обязательным последующим центральным подтверждением [13].

Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 в группу олапариба 300 мг x 2 раза в сутки внутрь (лекарственная форма – таблетки) или в группу соответствующего ему плацебо. Прием препарата проводился до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или завершения 2-летнего периода терапии (разрешалось продолжение терапии на срок > 2 лет для пациенток с отсутствием полного регресса опухолевого процесса). Стратификация осуществлялась в соответствии с ответом на химиотерапию (полный ответ или частичный ответ). Основным оцениваемым показателем исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали ВБП-2, которая определялась как время до второго прогрессирования заболевания или смерть, а также общую выживаемость (ОВ) пациенток [13].

Суммарно в исследование была включена 391 пациентка, 260 пациенток были рандомизированы в группу олапариба, 131 – в группу плацебо. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Обращает на себя внимание высокое качество хирургического лечения в данном исследовании, 63% пациенток была выполнена первичная циторедукция, из них 75% пациенток – полная первичная циторедукция. По данным первичного анализа результатов исследования, проведенного после наступления 51% событий, показатель 3-летней ВБП составил 60% в группе олапариба по сравнению с 27% в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41;  $p < 0,001$ ), медиана выживаемости составила 13,8 мес. в группе химиотерапии и не была достигнута в группе олапариба. Преимущества применения данного препарата были выявлены во всех изученных подгруппах исследования. Данные по ОВ пациенток до настоящего времени не представлены в связи с недостаточным количеством событий для анализа [13].

В сентябре 2020 г. в ходе международного конгресса ESMO-2020 были представлены обновленные результаты исследования SOLO1 с 5-летней медианой наблюдения за пациентками. В соответствии с обновленными результатами, медиана ВБП составила 56,0 мес. в группе олапариба по сравнению с 13,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43). Дополнительно были представлены результаты анализа по ВБП2 – медиана не была достигнута в группе олапариба и составила 42,1 мес. в группе плацебо (ОР 0,46; 95% ДИ 0,33–0,65), что подтверждает высокую эффективность олапариба в первой линии терапии рака яичников [14].

Терапия олапарибом хорошо переносилась пациентками, медиана длительности приема препарата составила 24,6 мес. Большинство нежелательных явлений были управляемыми и успешно купировались после временной приостановки лечения и/или снижения дозы олапариба. Профиль безопасности препарата подробно обсужден ниже в соответствующем разделе статьи. Результаты исследования SOLO1 стали настоящим прорывом в лечении РЯ, т. к. впервые было достигнуто столь выраженное снижение риска прогрессирования заболевания в первой линии терапии этого заболевания.

Год спустя были представлены результаты другого рандомизированного исследования III фазы PAOLA, посвященного изучению эффективности поддерживающей терапии комбинации олапариба и бевацизумаба при диссеминированном серозном/эндометриоидном раке яичников высокой степени злокачественности [15]. Включались пациентки с III–IV стадиями заболевания как с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA1/2*, так и без них. Всем пациенткам проводилось до 6 курсов химиотерапии по схеме «паклитаксел/карбоплатин + бевацизумаб», после завершения химиотерапии пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 в группу олапариба 300 мг 2 раза в сутки внутрь в сочетании с бевацизумабом или в группу плацебо с бевацизумабом. Период поддерживающей терапии олапарибом/плацебо инициировался через 3–9 нед. от момента завершения химиотерапии. Стратификация осуществлялась в соответствии с наличием или отсутствием мутаций *BRCA1/2*, ответом на первую линию химиотерапии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП в общей популяции исследования.

Всего в исследование было включено 806 пациенток, группы исследования были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Мутации в генах *BRCA1/2* были выявлены у 241 (30%) пациентки. У 387 (48%) пациенток были HRD-позитивные опухоли. У 409 (51%) пациенток была выполнена первичная циторедукция, из них у 245 (60%) – полная циторедукция. Медиана наблюдения составила 22,9 мес. По результатам исследования медиана ВБП составила 22,1 мес. в группе олапариба по сравнению с 16,6 мес. в группе плацебо (ОР 0,59; 95% ДИ 0,49–0,72;  $p < 0,001$ ). Среди пациенток с *BRCA*-мутацией медиана ВБП составила 37,2 мес. и 21,7 мес. (ОР 0,31; 95% ДИ 0,20–0,47) соответственно, среди пациенток с «диким» типом указанных генов – 18,9 и 16,0 мес. соответственно (ОР 0,71; 95% ДИ 0,58–0,88).

Дополнительно был проведен анализ эффективности терапии в зависимости от HRD-статуса опухоли. Среди

пациенток с позитивным HRD-статусом медиана ВБП составила 37,2 мес. в группе олапариба по сравнению с 17,7 мес. в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,45), среди HRD-позитивных пациенток с «диким» типом генов *BRCA1/2* – 28,1 и 16,6 мес. соответственно (ОР 0,43; 95% ДИ 0,28–0,66). В подгруппе HRD-негативных пациенток преимуществ применения олапариба выявлено не было – медиана ВБП составила 16,9 и 16,0 мес. соответственно (ОР 0,92; 95% ДИ 0,72–1,17). Данные по ОБ пациенток в настоящее время не представлены.

### Нирапариб

Результаты рандомизированного исследования III фазы PRIMA, посвященного изучению эффективности поддерживающей терапии нирапарибом при РЯ, были представлены в *New England Journal of Medicine* в декабре 2019 г. Включались пациентки с III–IV стадиями заболевания с серозным или эндометриоидным гистологическим подтипами РЯ высокой степени злокачественности. Включались пациентки, ранее получившие 6–9 курсов платиносодержащей химиотерапии первой линии, у которых была отмечена полная или частичная регрессия опухолевого процесса. Пациентки с III стадией заболевания могли принять участие в исследовании, только если они соответствовали предопределенной категории высокого риска прогрессирования (наличие резидуальной опухоли после первичной циторедукции или проведение неоадьювантной химиотерапии). Дизайном исследования не было предусмотрено ограничений на участие пациенток в зависимости от мутационного статуса генов *BRCA1/2*, однако всем пациенткам выполнялось определение наличия мутаций в указанных генах, а также HRD-статуса опухоли [16].

Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 в группу нирапариба 300 мг 1 раз в сутки или соответствующего ему плацебо, терапия проводилась до прогрессирования заболевания, возникновения непереносимой токсичности или завершения 36-месячного периода терапии. Стратификация осуществлялась в соответствии с ответом на ранее проведенную платиносодержащую химиотерапию, проведение неоадьювантной химиотерапии, а также наличием или отсутствием HRD. Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП среди HRD-позитивных пациентов, вторичные конечные точки включали ВБП в общей популяции исследования, ОБ и профиль безопасности терапии.

В исследовании приняло участие 733 пациентки, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. У 23,1% пациенток с III стадией РЯ была выполнена неоптимальная циторедукция, 66,7% проводилась неоадьювантная химиотерапия. HRD-позитивный статус опухоли был выявлен у 373 (50,9%) пациенток, у 223 из них – вследствие наличия мутаций *BRCA1/2*. Медиана наблюдения составила 13,8 мес.

По результатам исследования медиана ВБП среди HRD+-пациенток составила 21,9 мес. в группе нирапариба по сравнению с 10,4 мес. в группе плацебо (ОР 0,43; 95% ДИ 0,31–0,59;  $p < 0,001$ ), в общей популяции исследования данный показатель составил 13,8 и 8,2 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,76;  $p < 0,001$ ). Среди

HRD+-пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* медиана ВБП составила 22,1 мес. в группе нирапариба по сравнению с 10,9 мес. в группе плацебо (ОР 0,40; 95% ДИ 0,27–0,62), а среди пациенток без указанных мутаций – 19,6 мес. в группе нирапариба по сравнению с 8,2 мес. в группе плацебо (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31–0,83). В подгруппе HRD-негативных пациенток этот показатель составил 8,1 и 5,4 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94).

### Велипариб

Эффективность велипариба в поддерживающей терапии при поздних стадиях РЯ была изучена в рандомизированном исследовании III фазы VELIA. Дизайном исследования не предусматривалось ограничений на включение в зависимости от HRD- или BRCA-статуса пациенток, однако последний фактор был введен как фактор стратификации пациенток. Включались пациентки с III–IV стадиями серозного РЯ высокой степени злокачественности. Всем пациенткам проводилось централизованное определение наличия герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* [17]. Включенные пациентки рандомизировались в соотношении 1:1:1 в следующие группы:

- 1) Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС6 день 1 + плацебо день 1–21 – курсы каждые 21 день – 6 курсов, далее – плацебо до 36 курсов;
- 2) Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС6 день 1 + велипариб 150 мг 2 раза в сутки день 1–21 – курсы каждые 21 день – 6 курсов, далее – плацебо до 36 курсов;
- 3) Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС6 день 1 + велипариб 150 мг 2 раза в сутки – курсы каждые 21 день – 6 курсов, далее – велипариб 300 мг x 2 раза в сутки до 36 курсов (допускалась эскалация дозы до 400 мг 2 раза в сутки при отсутствии тяжелых нежелательных явлений).

Альтернативно на выбор лечащего врача допускалось использование еженедельного режима введений паклитаксела (80 мг/м<sup>2</sup> день 1, 8, 15 – курсы каждые 21 день) в сочетании со стандартной дозой карбоплатина. Период поддерживающей терапии инициировался только в тех случаях, когда не было признаков прогрессирования заболевания после завершения 1-й линии химиотерапии. Стратификация осуществлялась в соответствии с временем (первичная или интервальная) выполнения циторедукции, ее исходом (полная циторедукция или с остаточной опухолью), стадией заболевания, регионом происхождения пациентки, а также мутационным статусом генов *BRCA1/2* (последний фактор введен после включения 57% пациенток). Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, сравнение проводилось между группой постоянного приема велипариба по сравнению с группой плацебо. Дизайном исследования было предусмотрено последовательное сравнение эффективности в *BRCA1/2*-позитивной когорте, HRD+-когорте и затем – в общей популяции исследования. Вторичные конечные точки включали ОВ и профиль безопасности терапии [17].

Суммарно в исследование было включено 1 140 пациенток, мутации в генах *BRCA1/2* были выявлены у 298 (26%) пациенток, у 329 (29%) были выявлены HRD+-опухоли при

отсутствии мутаций *BRCA1/2*. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, 67% пациенток была выполнена первичная циторедукция, из них 47% – полная первичная циторедукция. Медиана наблюдения составила 28 мес. По результатам исследования медиана ВБП составила 34,7 мес. в группе велипариба по сравнению с 22,0 мес. в контрольной группе (ОР 0,44; 95% ДИ 0,28–0,68;  $p < 0,001$ ) – среди пациенток с мутациями *BRCA1/2*; 31,9 и 20,5 мес. (ОР 0,57; 95% ДИ 0,43–0,76;  $p < 0,001$ ); 23,5 и 17,3 мес. в общей популяции исследования (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,83;  $p < 0,001$ ). Таким образом, преимущества применения велипариба отмечены во всех изученных подгруппах пациенток [17].

### БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ PARP В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ингибиторы PARP – эффективные препараты для поддерживающей терапии после первой линии химиотерапии при диссеминированном раке яичников, их применение позволяет достичь длительной ремиссии заболевания у многих пациенток. Тем не менее их применение связано с повышением риска развития ряда нежелательных явлений, что может препятствовать проведению эффективной противоопухолевой терапии. В *таблице* суммированы данные по частоте развития нежелательных явлений на фоне применения ингибиторов PARP, зарегистрированной в ходе проведения обсужденных выше клинических исследований различных препаратов данного класса.

Как следует из данных, представленных в *таблице*, частота развития тяжелых (степени 3–4) нежелательных явлений на фоне применения олапариба, нирапариба и велипариба составила 39, 70,5 и 88% соответственно. Необходимо отметить, что авторы исследования VELIA (велипариб) не представили отдельных данных по частоте развития нежелательных явлений в период поддерживающей терапии велипарибом, что делает невозможным оценку его «вклада» в общую токсичность терапии.

При применении олапариба наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как тошнота, астения, рвота, анемия, диарея и запоры. Частота развития тяжелой анемии, нейтропении и тромбоцитопении на фоне олапариба составила 22, 9 и 4% по сравнению с 2, 5 и 2% соответственно в группе плацебо. Доза олапариба была редуцирована у 28% пациенток в группе исследуемого препарата по сравнению с 3% в группе плацебо, терапия была прервана досрочно по причине неудовлетворительной переносимости у 12 и 2% пациенток соответственно.

Проведение терапии нирапарибом характеризовалось крайне высоким риском развития гематологической токсичности, в первую очередь тяжелых тромбоцитопений (28%). Терапия нирапарибом была преждевременно прервана вследствие избыточной токсичности препарата у 12,5% пациенток по сравнению с 2,5% в группе плацебо, а необходимость в редукации дозы возникла у 70,9 и 8,2% пациенток соответственно. Отметим, что медиана относительной интенсивности терапии в группе нирапариба составила всего 63%, вследствие чего через 1 год

- **Таблица.** Сравнение профилей безопасности различных ингибиторов PARP в первой линии терапии рака яичников
- **Table.** Comparison of the safety profiles of different PARP inhibitors in first-line therapy of ovarian cancer

	SOLO1				PRIMA [16]				VELIA [17]*			
	Олапариб		Плацебо		Нирапариб		Плацебо		Велипариб		Плацебо	
Степень**	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4
Всего	98%	39%	92%	18%	99%	71%	91,8%	18,9%	100%	88%	100%	77%
Тошнота	77%	1%	38%	0%	57%	1%	27,5%	0,8%	80%	8%	68%	3%
Астения/слабость	63%	4%	10%	2%	35%	2%	29,5%	0%	69%	8%	60%	3%
Рвота	40%	1%	15%	1%	22,3%	1%	12%	1%	49%	4%	36%	2%
Анемия	39%	22%	10%	2%	63%	31%	18%	2%	64%	38%	53%	26%
Диарея	34%	3%	25%	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	41%	2%	44%	2%
Боли в животе	25%	2%	19%	1%	22%	1%	31%	0%	34%	5%	32%	4%
Нейтропения	23%	9%	12%	5%	26%	13%	7%	1%	75%	58%	68%	49%
Тромбоцитопения	11%	1%	4%	2%	46%	29%	4%	0%	58%	28%	33%	8%

\* Приведены данные, включающие токсичность периода химиотерапии; \*\* Указана степень выраженности (grade) в соответствии со шкалой CTCAE v4.03.

после начала исследования PRIMA его дизайн был изменен и рекомендуемая доза нирапариба для пациенток с массой тела < 77 кг и/или количеством тромбоцитов <  $150 \times 10^9/\text{л}$  стала составлять 200 мг 1 раз в сутки [16].

При применении велипариба наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как тошнота, нейтропения, астения, анемия и тромбоцитопения. Необходимость в редукции дозы препарата в группе велипариба и плацебо возникла у 6 и 2% пациенток соответственно, а в преждевременном прерывании терапии – у 19 и 6% соответственно. При этом авторы отмечают, что добавление велипариба к комбинации паклитаксела и карбоплатина не повлекло за собой уменьшения дозовой интенсивности химиотерапии.

В соответствии с имеющимися данными по профилю безопасности различных ингибиторов PARP можно сделать вывод, что терапия олапарибом характеризуется более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими ингибиторами PARP. Это особенно важно с учетом того, что терапия этими препаратами наиболее часто проводится в амбулаторном режиме или в условиях дневного стационара, и значительную часть времени пациентки находятся вне стен онкологических учреждений. Важно также учитывать необходимость регулярного контроля показателей периферической крови в процессе терапии ингибиторами PARP, особенно в первоначальные периоды терапии.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *BRCA1/2*

В соответствии с консенсусом ESMO (Европейское Общество Медицинской Онкологии) и ESGO (Европейское Общество Онкогинекологов), российскими и зарубежными клиническими рекомендациями определение мутационного статуса генов *BRCA1/2* является обязательным компонентом обследования для всех пациенток с эпителиальным РЯ<sup>1</sup> [18]. На современных этапах развития

фармакотерапии информация о наличии мутаций в генах *BRCA1/2* не только важна для генетического консультирования и рецидивов опухолевого процесса, но и для выработки оптимальной тактики лечения первичного РЯ. В действующих клинических рекомендациях Ассоциации Онкологов России отмечено, что всем пациенткам с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в крови или взятие соскоба слизистой ротовой полости и/или в биопсийном (операционном) материале.

При этом оптимальным для диагностики мутаций в генах *BRCA1/2* следует считать метод секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), который позволяет выполнить полноценную оценку всей кодирующей структуры генов *BRCA1/2*. Для проведения тестирования может быть использована цельная кровь или образец опухолевой ткани. Использование последнего предпочтительнее в связи с возможностью обнаружения соматических мутаций в указанных генах, на долю которых приходится около 5% всех мутаций в указанных генах [19, 20]. Широко распространенный в нашей стране метод, основанный на поиске наиболее частых (hot-spot) мутаций путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяет выявить только чуть более 50% всех мутаций в генах *BRCA1/2*, вследствие чего его использование допустимо только в качестве метода экспресс-диагностики [20].

При этом отметим, что определение наличия мутаций в генах *BRCA1/2* методом NGS является более трудоемким и времязатратным методом по сравнению с ПЦР-диагностикой, вследствие этого планировать выполнение генетического тестирования следует уже на начальных этапах лечения пациентки – оптимально сразу после выполнения циторедукции или биопсии опухоли.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты описанных выше исследований произвели настоящую революцию в лечении BRCA-ассоциированного

<sup>1</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer. Version 01, 2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).

рака яичников. Отмеченное снижение риска прогрессирования заболевания в первой линии терапии было недостижимым до появления PARP-ингибиторов. В соответствии с современными данными, мутации в указанных генах обнаруживаются у значительного количества пациенток с РЯ – разные авторы репортировали частоту их встречаемости от 6 до 43% [20–25]. Распространенность BRCA-ассоциированного рака яичников в сочетании с крайне высокой клинической эффективностью ингибиторов PARP делает обязательным проведение генетического тестирования всем пациенткам с распространенным раком яичников уже на этапе первой линии терапии.

Результаты трех рандомизированных исследований продемонстрировали выраженное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти при применении ингибиторов PARP после первой линии терапии рака яичников – показатель снижения относительного риска составил для олапариба, нирапариба и велипариба 70, 60 и 56% соответственно [14, 16, 17]. Таким образом, стратегия проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP доказала свою эффективность в первой линии терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. В то же время неясным остается значение применения велипариба при раке яичников. Дизайн исследования VELIA, с одной стороны, представляется крайне интересным, т. к. предусматривал проведение терапии велипарибом не только в поддерживающем режиме, но и в составе первой линии химиотерапии, и принципиально была доказана переносимость такого лечения. С другой стороны, это не показало явных преимуществ при сопоставлении показателей медиан ВБП и ОР с другими исследованиями ингибиторов PARP. Ранее проведенное рандомизированное исследование II фазы также не показало явного преимущества совместного применения химиотерапии и PARP-ингибитора олапариба [26] по сравнению со стандартным проведением поддерживающей терапии олапарибом [27].

Помимо вышеперечисленных исследований, рандомизированное исследование III фазы PAOLA также показало высокую эффективность применения комбинации олапариба и бевацизумаба не только при BRCA-ассоциированном раке яичников, но и при HRD-положительных опухолях, т. е. в более широкой популяции пациенток. При этом отсутствие в данном исследовании группы монотерапии олапарибом не позволяет сделать однозначных выводов о целесообразности применения этой комбинации в первой линии терапии BRCA-ассоциированного РЯ. Исходя из результатов подгрупповых анализов исследований ICON7 [9] и GOG-218 [28], преимущество от применения бевацизумаба в первой линии терапии рака яичников с точки зрения общей выживаемости получают только пациентки с IV стадией рака яичников и, возможно, с III стадией после неоптимальной циторедукции – вероятно, эти же категории пациенток будут выигрывать от применения комбинации по сравнению с монотерапией олапарибом. Ответ на этот вопрос должен быть найден в будущих клинических исследованиях.

Несмотря на отмеченные успехи, врачи должны учитывать риск развития ряда нежелательных явлений (в первую очередь анемии, тромбоцитопении, а также тошноты,

рвоты и астении) и осуществлять тщательный мониторинг за состоянием пациенток, особенно в начальные периоды терапии – большинство случаев развития анемии отмечалось в первые 2 мес. лечения [29]. Отдельно отметим, что подавляющее большинство нежелательных явлений, развивающихся на фоне применения олапариба, могут быть успешно купированы путем назначения адекватной сопроводительной терапии и/или редукции доз препарата.

19 декабря 2018 г. FDA (Food and Drug Administration), регулятор фармацевтического рынка в США, одобрил применение препарата олапариб для проведения поддерживающей терапии у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, завершивших первую линию терапии по поводу диссеминированного опухолевого процесса, у которых была достигнута частичная или полная регрессия заболевания. Несколько позднее, в июне 2019 г., аналогичное решение было принято EMA (Европейское Медицинское Агентство), а в ноябре 2021 г. препарат был зарегистрирован по этому показанию на территории Российской Федерации. В настоящее время олапариб – единственный ингибитор PARP, одобренный для применения на территории нашей страны. Одобренные показания для лечения рака яичников включают:

- Поддерживающую монотерапию впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного рака брюшины высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии.
- Поддерживающую монотерапию платиночувствительного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного рака брюшины высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию.
- Поддерживающую терапию впервые выявленного распространенного рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику олапариба позволили значительно улучшить результаты лечения пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, а в некоторых случаях, вероятно, и добиться полного излечения этого заболевания. Информация о наличии мутации в генах *BRCA1/2*, полученная на ранних этапах лечения, критически важна для оказания эффективной помощи пациенткам с этим заболеванием. Широкое использование ингибиторов PARP в реальной клинической практике должно способствовать накоплению практического опыта применения препарата и еще большему улучшению результатов лечения этой категории пациенток.



Поступила / Received 02.10.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2020  
Принята в печать / Accepted 30.10.2020

## Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie\\_2018.pdf](https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2018.pdf).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *The state of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: P.A. Hertsens Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: [https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie\\_2018.pdf](https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2018.pdf).
- Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595. doi: 10.1001/jama.2017.21421.
- Gordon A.N., Teneriello M., Janicek M.F., Hines J., Lim P.C., Chen M.D. et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):479–485. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.018.
- Gladiëff L., Ferrero A., De Rauglaudre G., Brown C., Vasey P., Reinthaller A. et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1185–1189. doi: 10.1093/annonc/mdr441.
- Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A. et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1380–1390. doi: 10.1200/JCO.18.01568.
- Clamp A., McNeish I., Dean A., Gallardo D., Kim J.W., O'Donnell D.M. et al. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(5 Suppl.):v627. doi: 10.1093/annonc/mdx440.039.
- Burger R.A., Fleming G.F., Mannel R.S., Greer B.E., Liang S.X. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473–2483. doi: 10.1056/NEJMoa1104390.
- Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–936. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- Powell S.N., Kachnic L.A. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*. 2003;22(37):5784–5791. doi: 10.1038/sj.onc.1206678.
- Yun M.H., Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(3):597–604. doi: 10.1042/BST0370597.
- Ashworth A. A Synthetic Lethal Therapeutic Approach: Poly(ADP) Ribose Polymerase Inhibitors for the Treatment of Cancers Deficient in DNA Double-Strand Break Repair. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3785–3790. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812.
- Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
- Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G., Oaknin A. et al. 811MO - Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S613. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.950.
- Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., Pérol D., González-Martín A., Berger R. et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
- González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
- Coleman R.L., Fleming G.F., Brady M.F., Swisher E.M., Steffensen K.D., Friedlander M. et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403–2415. doi: 10.1056/NEJMoa1909707.
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McLuggage W.G., McNeish I. et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672–705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
- Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С., Емельянова М.А., Будик Ю.А., Тюляндина А.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. *Злокачественные опухоли*. 2013;(2):53–61. doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
- Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С., Емельянова М.А., Будик Ю.А., Тюляндина А.С. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Zlokachestvennye opukhali = Malignant Tumours*. 2013;(2):53–61. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
- Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., Kolomiets L., Filipenko M., Imyanitov M. et al. Abstract 1241: Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *Cancer Res*. 78(13 Suppl):1241–1241. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-1241.
- Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., Wozniak E., Hogdall E., Hogdall C. et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3761–3767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806.
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(5):284–296. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
- Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B. et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713–1717. doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.023.
- Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J. et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654–2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
- Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., Robson M., Scheuer L., Narod S., Offit K. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3776–3781. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473589/>.
- Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O., Poole C., Mathijssen R.H.J., Sonke G.S. et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):87–97. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0.
- Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
- Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D., Norquist B.M., Swisher E.M., Brady M.F. et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317–2328. doi: 10.1200/JCO.19.01009.
- Colombo N.N., Moore K., Scambia G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A. et al. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):5539–5539. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.5539.

## Информация об авторе:

**Румянцев Алексей Александрович**, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; лидер группы по лекарственному лечению опухолей женской репродуктивной системы, Институт онкологии Хадасса Москва; 121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 46, стр. 1, Инновационный центр Сколково; e-mail: alexeymma@gmail.com

## Information about the author:

**Alexey A. Romyantsev**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Research Institute of Clinical Oncology N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Leader of the Female Reproductive System Cancer Drug Therapy Group, Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Skolkovo, Moscow, 121205, Russia; e-mail: alexeymma@gmail.com