

PARP-ингибиторы при новообразованиях женской репродуктивной системы

И.А.Покатаев✉, С.А.Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23
✉pokia@mail.ru

Ферменты PARP-1 и PARP-2 участвуют в работе одной из шести известных систем репарации повреждений ДНК – эксцизионной репарации азотистых оснований. Ингибирование PARP нарушает работу эксцизионной репарации, что в условиях дефицита функции другого пути репарации ДНК – гомологичной рекомбинации – приводит к апоптозу опухолевых клеток. Одной из наиболее частых причин нарушения работы гомологичной рекомбинации является потеря функции белков BRCA1 или BRCA2 за счет инактивирующих мутаций, что делает группу PARP-ингибиторов наиболее эффективной именно при опухолях с герминальными или соматическими мутациями *BRCA*. В настоящей работе обсуждаются различия PARP-ингибиторов между собой (олапариба, нирапариба, велипариба, рукапариба и талазопариба), результаты их клинического изучения при опухолях женской репродуктивной системы, токсичность при применении этих препаратов в монорежиме и комбинации с цитотоксическими препаратами, а также данные о регистрации указанных препаратов в России и других странах.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников, рак молочной железы, *BRCA*.

Для цитирования: Покатаев И.А., Тюляндин С.А. PARP-ингибиторы при новообразованиях женской репродуктивной системы. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 10–15.

Review

PARP inhibitors in female reproductive system cancers

I.A.Pokataev✉, S.A.Tyulyandin

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉pokia@mail.ru

Abstract

PARP-1 and PARP-2 enzymes are one of six known DNA damage repair systems – nitrogenous base excision repair. PARP inhibitor disrupts excision repair and under the conditions of the absence of another pathway of DNA damage repair (homologous recombination) can cause apoptosis in tumor cells. One of the most frequent causes of defects in homologous recombination is the loss of BRCA1 or BRCA2 function by means of inactivated mutations. It makes PARP-inhibitors the most effective in the treatment of tumors associated with *BRCA* germline and somatic mutations. This paper discusses the differences of PARP inhibitors (olaparib, niraparib, veliparib, rucaparib and talazoparib), the results of their clinical trials for female reproductive system cancers, toxicity of PARP inhibitors as monotherapy or in combination with cytotoxic drugs, as well as the registration of these products in Russia and in other countries.

Key words: olaparib, ovarian cancer, breast cancer, *BRCA*.

For citation: Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. PARP inhibitors in female reproductive system cancers. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 10–15.

Роль и функция белка PARP

Семейство белков PARP – поли(АДФ-рибозы)-полимеразы насчитывает 17 ферментов [1]. Основная роль этих белков заключается в их участии в одной из шести известных систем репарации повреждений ДНК – эксцизионной репарации азотистых оснований (base excision repair – BER) [2]. Данный механизм репарации основан на восстановлении одноцепочечных повреждений молекулы ДНК, возникающих вследствие воздействия эндогенных и экзогенных факторов [3]. До 90% всей активности по репарации ДНК берет на себя PARP-1 [4]. Его роль в эксцизионной репарации азотистых оснований состоит в быстрой аккумуляции в местах поврежденной ДНК, вызывая к месту повреждения крупные белки, такие как XRCC1, формирующие каркас для работы BER [5]. Белок PARP-2 играет меньшую роль и связывается с комплексом BER на поздних этапах [6–8]. Роль многих ферментов семейства PARP до конца не определена, некоторые варианты не встречаются в цитоплазме клеток человека [1].

Считается, что ингибирование PARP нарушает работу BER, что, однако, не оказывает негативного влияния на жизнеспособность опухолевой клетки и способность репарировать одностранные повреждения ДНК за счет функции других путей репарации [9]. Однако в ряде случаев имеет место дефект функции другого пути репарации ДНК – гомологичной рекомбинации, ответственной за восстановление ДНК после двунитевых разрывов. Одной из наиболее частых

причин нарушения работы гомологичной рекомбинации является потеря функции белков BRCA1 или BRCA2 за счет инактивирующих мутаций [10]. Такие клетки исходно гиперзависимы от работы BER и, в частности, PARP, поскольку этот путь репарации предотвращает значительную нагрузку системы гомологичной рекомбинации в условиях ее дефицита [11]. Ингибирование PARP в данных клетках приводит к невозможности репарации возникших повреждений ДНК, что запускает процесс апоптоза. Процесс, когда сочетанное нарушение работы двух систем репарации инициирует апоптоз, был назван синтетической летальностью. На этом основано действие ингибиторов фермента PARP [12]. В эксперименте продемонстрировано, что опухолевые клетки с мутацией в одном из генов *BRCA* в 1 тыс. раз более чувствительны к PARP-ингибиторам, чем клетки с диким типом *BRCA*. Этот факт позволяет рассматривать применение PARP-ингибиторов в монотерапии при *BRCA*-дефицитном злокачественном новообразовании [9].

Недавно начато обсуждение аспекта механизма действия ингибиторов PARP, основанного на их способности (в особенности олапариба, рукапариба, нирапариба и талазопариба) не только блокировать функцию PARP, но и прочно связываться с PARP на молекуле ДНК, предотвращая высвобождение белка от связи с ДНК [13, 14]. Способность PARP-ингибиторов к формированию данного комплекса на молекуле ДНК означает наличие механизма действия, аналогич-

Результаты клинического изучения PARP-ингибиторов при лечении опухолей женской репродуктивной системы		
Препарат	Частые нежелательные явления	Одобрение регуляторными органами и показания
Олапариб	Тошнота (76%), слабость (66%), рвота (37%), диарея (33%), анемия (32%)	FDA: РЯ с герминальной мутацией <i>BRCA</i> при условии прогрессирования после трех и более линий химиотерапии Европейская медицинская ассоциация, Минздрав России: поддерживающая терапия при платиночувствительном* рецидиве высокозлокачественного серозного РЯ с герминальной или соматической мутацией <i>BRCA</i> и объективным эффектом на платиносодержащую химиотерапию
Велипариб	Слабость (26%), тошнота (86%), лейкопения (40%)	Не одобрен регуляторными органами; изучен/изучается в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов РЯ
Нирапариб	Тошнота (74%), тромбоцитопения (61%), анемия (50%), нейтропения (30%)	FDA: поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве РЯ вне зависимости от статуса <i>BRCA</i> , наличии объективного эффекта на платиносодержащую химиотерапию
Рукапариб	Тошнота (79%), слабость (78%), анемия (35%), повышение аланинаминотрансферазы/ аспартатаминотрансферазы (42%), диарея (33%)	FDA: РЯ с мутацией <i>BRCA</i> при условии прогрессирования после двух и более линий химиотерапии
Талазопариб	Тошнота (42%), слабость (45%), диарея (33%), алопеция 1-й степени (22%), анемия (52%), тромбоцитопения (33%), нейтропения (27%)	Препарат на этапе III фазы клинического изучения

*Платиночувствительный рецидив – рецидив, развившийся через 6 мес и более после окончания предыдущей платиносодержащей химиотерапии, РЯ – рак яичников.

ного механизму действия ряда цитостатиков. Подобно этому ингибиторы топоизомеразы II способны образовывать прочный комплекс с белком репарации на двойной спирали ДНК [15]. Помимо противоопухолевой активности это также подразумевает значительный риск того, что PARP-ингибиторы могут усиливать токсичность цитостатиков, если с ними комбинируются.

Аффинность PARP-ингибиторов к PARP неодинакова. Талазопариб в экспериментах продемонстрировал приблизительно в 100 раз более сильную связывающую способность, чем нирапариб, который, в свою очередь, опережает по этому показателю рукапариб и олапариб [16]. Велипариб отличается от других известных PARP-ингибиторов неспособностью прочно связываться с PARP, хотя и характеризуется наличием способности блокировать его функцию. В настоящее время совершенно неясно, влияет ли степень связывания с PARP на клиническую эффективность PARP-ингибиторов, поскольку нет полной уверенности, что связывание с PARP реально необходимо для достижения эффекта, и на клиническую эффективность влияют многие другие фармакодинамические и фармакокинетические особенности.

Помимо репарации ДНК, PARP-1 и PARP-2 играют важную роль в процессах транскрипции, апоптоза, а также функции иммунной системы [17]. Поэтому механизмы противоопухолевого действия PARP-ингибиторов еще могут быть уточнены.

Клинические и регистрационные данные Олапариб

Олапариб – первый PARP-ингибитор, зарегистрированный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) в США, Европейской медицинской ассоциацией в Европе, а также Минздравом России для клинического применения при раке яичников (РЯ) с мутацией в гене *BRCA*. В нашей стране он также является единственным зарегистрированным PARP-ингибитором (см. таблицу).

В США препарат одобрен на основании нерандомизированного исследования II фазы, в котором принимали участие пациентки с различными солидными опухолями при условии наличия герминальной мутации *BRCA* [18]. Все больные получали терапию олапарибом в дозировке 400 мг 2 раза в сутки внутрь. Согласно опубликованным данным в исследовании приняли участие 193 пациентки с платинорезистентным РЯ. Женщины ранее получили в среднем четыре линии химиотерапии и имели прогрессирование опухолевого процесса. Применение олапариба позволило достичь объективных эффектов в 30% случаев. Медиана времени без прогрессирования составила 7 мес, а медиана продолжительности жизни – 16,6 мес. Эти результаты выглядят весьма оптимистично, поскольку время без прогрессирования и частота объективных эффектов оказались выше, чем

эффективность традиционно применяемых режимов химиотерапии [19]. В настоящее время проводится проспективное рандомизированное исследование SOLO-3, целью которого является доказательство превосходства олапариба над традиционной химиотерапией при платинорезистентных рецидивах РЯ с мутациями генов *BRCA*.

Показанием к назначению данного препарата в Европе и России считается поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного РЯ при условии наличия герминальной или соматической мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* и объективного эффекта на фоне последней платиносодержащей химиотерапии [20]. Одобрение олапариба по этому показанию основано на результатах рандомизированного исследования II фазы (исследование 19) [21]. В нем принимали участие пациентки с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного РЯ, которые имели объективный эффект после повторной платиносодержащей химиотерапии. В рамках исследования пациентки рандомизировались в одну из двух групп: группу поддерживающей терапии олапарибом в дозировке 400 мг 2 раза в сутки внутрь или в группу плацебо в соотношении 1:1. Суммарно в исследование включены 265 пациенток. Работа продемонстрировала преимущество группы олапариба в отношении времени без прогрессирования, но не продолжительности жизни [22].

Проведенный подгрупповой анализ в зависимости от статуса генов *BRCA1* и *BRCA2* позволил уточнить показания для применения олапариба. В подгруппе с мутациями *BRCA* выигрыш от назначения препарата был максимальным: медиана времени без прогрессирования возросла с 4,3 мес в группе плацебо до 11,2 мес в группе олапариба ($p < 0,0001$). Медиана продолжительности жизни также увеличилась с 30,2 до 34,9 мес ($p = 0,02$), однако различия между двумя группами оказались меньше ожидаемых [22, 23].

В 2016 г. на ASCO опубликованы дополнительные данные по исследованию 19, согласно которым 13% пациенток продолжали лечение в течение более 5 лет. Из них 15 женщин получали олапариб и только одна – плацебо. Среди 15 пациенток, принимавших олапариб, только 8 имели герминальные мутации *BRCA*, остальные – дикий тип *BRCA* [22]. Факт наличия целой когорты пациенток с ремиссией более 5 лет на фоне терапии олапарибом позволяет задуматься о шансе на выздоровление даже при рецидивах РЯ. Кроме того, поскольку только 1/2 из этих пациенток имели мутации *BRCA*, особый интерес представляет изучение генетических изменений в опухолевых клетках 7 женщин без мутации *BRCA*, которые привели к столь выраженному эффекту препарата.

Полученные в исследовании 19 результаты явились основанием для инициации проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLO-2. В данном анализе приняли участие 295 пациенток с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциирован-

ного РЯ, которые закончили платиносодержащую химиотерапию с объективным эффектом. Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 на поддерживающую терапию таблетированной формой олапариба в дозировке 300 мг 2 раза в сутки до прогрессирования или на поддерживающую терапию плацебо. Данные по продолжительности жизни пока не опубликованы. Однако получена огромная прибавка во времени без прогрессирования по данным независимой рентгенологической оценки: медиана увеличивалась с 5,5 до 30,2 мес ($p < 0,0001$). Лечение олапарибом не привело к ухудшению качества жизни пациенток по сравнению с плацебо [24].

В 2017 г. получены результаты рандомизированного исследования III фазы OLYMPIAD, целью которого была оценка эффективности терапии олапарибом при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) с герминальной мутацией *BRCA*. В исследовании приняли участие 305 пациенток с метастатическим РМЖ, которые получили ранее не более двух режимов химиотерапии по поводу метастатического процесса. Участницы рандомизировались либо на терапию олапарибом 300 мг 2 раза в сутки в таблетках, либо на химиотерапию с выбором препарата по усмотрению врача (капецитабин, эрибулин или винорельбин). В результате получено статистически значимое преимущество олапариба в отношении времени без прогрессирования: медиана составила 7,0 и 4,2 мес для группы олапариба и плацебо соответственно ($p < 0,001$). Частота объективных эффектов на фоне терапии данным препаратом была в 2 раза выше, чем на фоне стандартной химиотерапии (59,9 и 28,8% соответственно). Олапариб выигрывал у контрольной группы по ряду параметров качества жизни за счет лучшего контроля симптомов заболевания и удовлетворительной переносимости. В частности, на фоне терапии олапарибом отмечено улучшение качества жизни согласно шкале EORTC QLQ-C30 на 3,9 балла, тогда как на фоне химиотерапии качество жизни ухудшалось на 3,6 балла ($p = 0,0035$). Время до ухудшения качества жизни при терапии олапарибом было статистически значимо больше, чем при терапии плацебо ($p = 0,0043$). На основании результатов промежуточного анализа различий между группами по продолжительности жизни не отмечено [25].

Велипариб

В отличие от олапариба велипариб пока не продемонстрировал результатов, делающих возможным его одобрение регуляторными органами. Имеющиеся в литературе данные указывают, что препарат обладает наименьшей аффинностью к PARP и наименьшей гематологической токсичностью [26]. Последнее делает возможным использование велипариба в комбинации с химиотерапией. Исследование I-SPY 2 продемонстрировало обнадеживающую эффективность комбинации велипариба с карбоплатином при раннем РМЖ. Это проспективное исследование II фазы имело адаптивный дизайн, подразумевающий скрининг множества экспериментальных комбинаций препаратов с использованием определенной биомаркерной панели, основанной на оценке 70 генов. Исследование продемонстрировало, что комбинация велипариба и карбоплатина при РМЖ с тройным негативным фенотипом привела к достижению полной патоморфологической регрессии опухоли в 51% случаев. В группе контроля при использовании стандартной химиотерапии этот показатель составил 26% [27]. К сожалению, данное исследование не было спланировано для оценки отдаленных результатов лечения и не имело группы контроля.

Гораздо больше информации принесли результаты рандомизированного исследования III фазы, которое инициировано на основании результатов I-SPY 2. В данном анализе приняли участие 634 женщины с тройным негативным РМЖ II–III стадии. У всех пациенток был известен статус *BRCA* до начала лечения, который рассматривался как один из стратификационных факторов. Женщины получали один из трех режимов химиотерапии: велипариб + карбоплатин + паклитаксел в течение 12 нед, карбоплатин + паклитаксел + плацебо или паклитаксел + плацебо. После

12 нед терапии всем пациенткам проводилось четыре курса химиотерапии доксорубицином и циклофосфаном, после чего выполнялась операция. Таким образом, исследование отвечало как на вопрос о пользе добавления карбоплатина, так и на вопрос о пользе добавления велипариба к предоперационной химиотерапии. Первичная конечная точка – частота полных патоморфологических регрессий – увеличивалась за счет добавления карбоплатина к паклитакселу с 31 до 57,5% ($p < 0,001$). Однако добавление велипариба к комбинации паклитаксела и карбоплатина не увеличивало частоты полных патоморфозов по сравнению с группой паклитаксела и карбоплатина в сочетании с плацебо (53,2 и 57,5% для групп с велипарибом и без него; $p = 0,357$). Поданализ с включением только пациенток с мутациями *BRCA* также не продемонстрировал пользы от добавления велипариба [28]. Таким образом, перспективы дальнейшего изучения данного препарата пока неясны.

Нирапариб

Нирапариб продемонстрировал высокую эффективность в рамках поддерживающей терапии рецидивирующего РЯ и зарегистрирован по данному показанию FDA. Регистрация стала возможна на основании рандомизированного исследования III фазы ENGOT-OV-16/NOVA, целью которого была оценка эффективности поддерживающей терапии нирапарибом при платиночувствительных рецидивах РЯ в случае наличия объективного эффекта на последнюю платиносодержащую химиотерапию [29]. Включались как пациентки с наличием мутации *BRCA*, так и без мутации. Пациентки обладали существенным преимуществом в отношении времени без прогрессирования от терапии нирапарибом по сравнению с плацебо вне зависимости от статуса генов *BRCA*. Несмотря на то, что пациентки с наличием герминальной мутации *BRCA* имели наибольший выигрыш (медиана времени без прогрессирования составила 21 и 5,5 мес для группы нирапариба и плацебо соответственно), преимущество препарата было выявлено и при отсутствии мутации *BRCA* (медиана времени без прогрессирования составила 9,3 и 3,8 мес для группы нирапариба и плацебо соответственно). Последнее позволило американскому регуляторному органу рекомендовать препарат вне зависимости от статуса *BRCA*. Тем не менее авторами исследования инициирован поиск других биомаркеров помимо мутации *BRCA*, предсказывающих эффективность нирапариба в клинической практике.

Рукапариб

Предклинические данные указывают на способность рукапариба блокировать активность не только PARP-1 и PARP-2, но и ряда других белков PARP [26, 30], однако клиническое значение такой активности препарата пока неясно. Тем более имеющиеся данные свидетельствуют, что всю работу в опухолевых и нормальных клетках человека берут на себя PARP-1 и частично PARP-2 [6].

В исследовании CO-338-010 оценена эффективность рукапариба, применяемого для лечения платиночувствительных рецидивов РЯ при условии наличия герминальной мутации *BRCA* и прогрессирования после двух-четырёх линий химиотерапии. При оценке эффекта у 35 пациенток препарат продемонстрировал высокую эффективность: частота объективных эффектов составила 74% [31].

Рукапариб активно изучается в исследованиях ARIEL2 и ARIEL3 при РЯ. Известны результаты первой части нерандомизированного проспективного исследования II фазы ARIEL2, где рукапариб изучался при платиночувствительных рецидивах РЯ высокой степени злокачественности вне зависимости от статуса генов *BRCA* [32]. Полученные данные по времени без прогрессирования указывают, что максимальная эффективность выявлена при наличии мутации *BRCA*. На основании этих результатов в конце 2016 г. FDA одобрило применение рукапариба у пациенток с *BRCA*-ассоциированными рецидивами РЯ, имевшими прогрессирование заболевания после двух и более линий химиотерапии [33]. Авторы исследования изучают биомаркеры эффективности рукапариба среди пациенток без мутации *BRCA*.

Талазопариб

Талазопариб считается наиболее сильным ингибитором PARP-1 и PARP-2 [34]. Исследования с данным препаратом инициированы позже других PARP-ингибиторов. В исследовании I фазы, которое включало пациентов с различными солидными опухолями при наличии мутации *BRCA*, в когорте РЯ частота объективных эффектов достигла 40%, а в когорте РМЖ – 50% [26, 35, 36].

В исследовании II фазы ABRAZO эффективность талазопариба оценена у пациенток с метастатическим *BRCA*-ассоциированным РМЖ. В исследовании были две когорты: в первую включены женщины, которые ранее получили производные платины с эффектом ($n=48$), а во вторую – пациентки, которые получили не менее трех режимов химиотерапии, но не получали платиновых производных ($n=35$). Первичная конечная точка – частота объективных эффектов – составила 21% в первой когорте и 37% во второй. Медианы времени без прогрессирования и продолжительности жизни в первой когорте составили 4 и 12,7 мес соответственно, во второй – 5,6 и 14,7 мес соответственно [37]. На основании таких оптимистичных данных инициировано исследование III фазы с талазопарибом у пациенток с местно-распространенным и метастатическим *BRCA*-ассоциированным РМЖ (NCT02034916). Препарат изучается и при других нозологиях.

Токсичность PARP-ингибиторов

В целом препараты группы PARP-ингибиторов обладают хорошей переносимостью. Наибольшая информация по безопасности этих препаратов, как краткосрочной, так и долгосрочной, получена из исследований с олапарибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями данного препарата являются тошнота (76%), слабость (66%), рвота (37%), диарея (33%), а также анемия (32%). Преимущественно эти нежелательные явления имеют слабую степень выраженности [18, 22–24, 38, 39].

Определенные опасения связаны с описанными случаями развития миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый миелоидный лейкоз. Большинство пациентов с данным осложнением погибают. Однако частота его развития составляет менее 1%. Миелодиспластический синдром выявлялся как в сроки менее 6 мес от начала приема олапариба, так и более 2 лет [40]. Справедливо заметить, что миелодиспластические синдромы при РЯ описывались и до появления PARP-ингибиторов. Роль последних в этиологии данного осложнения еще следует доказать, поскольку все случаи миелодиспластических синдромов выявлены у пациенток с герминальными мутациями *BRCA*, которые ранее получали цитостатики, имеющие генотоксическую активность.

У пациенток, получавших олапариб в течение 2 лет и более, спектр нежелательных явлений не отличался от такового в общей популяции принимавших олапариб пациенток: тошнота, слабость, анемия в основном имели слабую степень выраженности. Каких-либо новых сигналов в отношении безопасности длительного применения олапариба при медиане длительности наблюдения 71 мес не получено [22].

Токсичность велипариба также является преимущественно слабой или умеренной. Несмотря на то что в исследовании I фазы описаны случаи судорожных приступов [41], в исследованиях II фазы отмечены лишь случаи слабости (26%), тошноты (86%) и лейкопении (40%). В одном случае выявлена тромбоцитопения 4-й степени [42, 43].

Токсичность нирапариба отличается от олапариба и велипариба. Исходя из данных исследования III фазы NOVA можно сделать вывод, что препарат токсичнее. Тромбоцитопения 3–4-й степени выявлена в 33,8% случаев, анемия 3–4-й степени – в 25,3%, нейтропения 3–4-й степени – в 19,6%. Почти в 7% случаев гематологическая токсичность явилась причиной отмены нирапариба. Частота миелодиспластических синдромов при терапии нирапарибом и плацебо оказалась сопоставимой – 1,4 и 1,1% соответственно [29].

Согласно исследованию ARIEL2 наиболее частыми нежелательными явлениями рукапариба были тошнота (79%) и слабость (78%). Среди нежелательных явлений, имевших 3–

4 степени выраженности, выделяются анемия (22%), а также повышение печеночных трансаминаз (12%) [44].

Токсичность талазопариба, судя по первым клиническим данным, выглядит максимальной среди всех PARP-ингибиторов. Кроме тошноты и слабости для данного препарата характерны алопеция, а также выраженная гематологическая токсичность. В частности, анемия 3–4-й степени выявлена в 35% случаев, тромбоцитопения 3–4-й степени – 19%, нейтропения 3–4-й степени – 15% [37]. Тромбоцитопения оказалась дозолимитирующей токсичностью в исследовании I фазы [36]. Спектр токсичности талазопариба напоявляет токсичность традиционных цитотоксических препаратов [34].

Биомаркеры для PARP-ингибиторов

В настоящее время определена группа опухолей, наиболее чувствительных к PARP-ингибиторам, – это опухоли, содержащие мутации *BRCA*. Единственным одобренным регуляторными органами биомаркером-предиктором эффективности PARP-ингибиторов является тест на определение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* методом секвенирования по Сангеру, а также тестом на крупные перестройки (BARTR). Однако выявлена хотя и меньшая, но клинически значимая эффективность PARP-ингибиторов в случаях отсутствия как герминальной, так и соматической мутации *BRCA* [23, 29]. Этот факт требует поиска биомаркеров, способных с большей чувствительностью предсказать эффективность препаратов данного класса при различных солидных опухолях.

Все изучаемые биомаркерные панели основаны на одном принципе: они оценивают функцию разных путей репарации ДНК и гомологичную рекомбинацию в первую очередь. Внедрение секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) позволяет подойти к изучению данной проблемы достаточно широко.

Одним из изучаемых тестов является тест опухолевой ДНК на потерю гетерозиготности (loss of heterozygosity – LOH). Полученные данные свидетельствуют, что высокий уровень LOH указывает на нестабильность генома опухолевых клеток, которая может быть вызвана нарушениями в работе гомологичной рекомбинации ДНК [31, 45–48]. Высокий уровень LOH прямо коррелирует с эффективностью PARP-ингибиторов у пациенток без мутаций *BRCA* [49, 50]. Кроме того, в исследовании ARIEL2, оценивавшем эффективность терапии рукапарибом, результаты теста на LOH определяли неодинаковую эффективность препарата. Среди пациенток с диким типом *BRCA* медиана времени без прогрессирования при применении рукапариба в случае высокого и низкого уровней LOH составила 5,7 и 5,2 мес соответственно ($p=0,011$). На сегодняшний день все опубликованные данные по изучению этого теста представляют собой поданализы нерандомизированных исследований. Предиктивное значение LOH может быть доказано только в рандомизированных исследованиях, результаты которых пока не опубликованы.

В качестве биомаркера, предсказывающего эффективность нирапариба при отсутствии мутации *BRCA*, изучается тест myChoice® HRD, также основанный на NGS опухолевой ДНК. Суть данного теста заключается в оценке нестабильности генома, которая может быть обусловлена дефицитом функции гомологичной рекомбинации ДНК, возникшей по причинам, отличным от мутации *BRCA* [35]. В качестве молекулярных сигналов, указывающих на нестабильность генома, кроме указанной выше потери гетерозиготности, выступают также аллельный дисбаланс в теломерах и перестановки крупных фрагментов ДНК. Сумма этих трех показателей образует шкалу HRD (homologous recombination deficiency). Шкала искусственно разделена на HDR-положительную и отрицательную группы. В исследовании NOVA медиана времени без прогрессирования в HRD-положительной группе пациенток, не имеющих мутации *BRCA*, составила 12,9 мес в случае терапии нирапарибом и 3,9 мес в случае терапии плацебо ($p<0,001$). Медиана времени без прогрессирования в HRD-отрицательной группе – 6,9 и 3,8 мес при лечении нирапарибом и плацебо соответственно ($p=0,02$) [29]. Другими словами, исследова-

ние показало, что нирапариб эффективнее плацебо в отношении времени без прогрессирования при любых значениях биомаркера, однако его эффективность максимальна при положительном результате теста myChoice® HRD. Примечательным является факт того, что данный тест не влияет на время без прогрессирования при применении плацебо. Это указывает на отсутствие прогностической значимости у myChoice® HRD.

Еще один тест основан на оценке статуса панели генов, кодирующих белки гомологичной рекомбинации, включая *BRCA1/2*, *CHK1*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51B* и *BLM* [35]. Действительно результаты крупного исследования, посвященного анализу генома серозного РЯ, показали, что герминальные и опухолевые мутации *BRCA* ответственны лишь за 2/3 случаев нарушения гомологичной рекомбинации ДНК. Остальные случаи связаны с мутациями, делециями и иными нарушениями генов других белков этой системы [10], значительная часть которых анализируется в рамках данного теста. В настоящее время предиктивная роль указанного теста изучается проспективно в исследовании ARIEL3 с рукапарибом.

По-видимому, ни один из изучаемых тестов не будет обладать высокой чувствительностью и специфичностью. Тест на потерю гетерозиготности продемонстрировал скромную чувствительность при оценке эффекта рукапариба: медиана времени без прогрессирования при терапии рукапарибом менялась лишь на 0,5 мес в зависимости от результата теста. Шкала HRD хоть и способна выделить опухоли с

максимальной чувствительностью к нирапарибу, все же не способна выделить случаи, в которых данный препарат неэффективен. Другими сложностями для внедрения данных панелей являются их предположительно высокая стоимость и вопросы стандартизации при выполнении теста в различных лабораториях.

Заключение

PARP-ингибиторы постепенно занимают определенную нишу в лечении опухолей женской репродуктивной системы. Несмотря на единый механизм действия, препараты этой группы обладают неодинаковой токсичностью, что, вероятно, обусловлено разной степенью аффинности к PARP. Данные по сравнительной эффективности отсутствуют и не ожидаются в обозримом будущем.

Несомненно, новые исследования и новые биомаркерные панели позволят расширить показания к препаратам данной группы далеко за пределы мутационного статуса *BRCA* и РЯ. Перспективными выглядят направления на комбинации PARP-ингибиторов с рядом таргетных препаратов, например, антиангиогенными препаратами и иммунотерапией.

Внедрение PARP-ингибиторов в клиническую практику является значительным событием в развитии онкологии. Для РЯ это событие еще более важно, поскольку при всем многообразии гистологических подтипов и лекарственных препаратов только сейчас можно говорить о возможности индивидуализации терапии при этой патологии.

Литература/References

- Cseh AM, Fábrián Z, Sümegi B, Scorrano L. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase as therapeutic target: lessons learned from its inhibitors. *Oncotarget* 2017.
- Herceg Z, Wang ZQ. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death. *Mutat Res* 2001; 422 (1–2): 97–110.
- Liu Y, Prasad R, Beard WA et al. Coordination of Steps in Single-nucleotide Base Excision Repair Mediated by Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1 and DNA Polymerase β . *J Biol Chem* 2007; 282 (18): 13532–41.
- Amé JC, Rolli V, Schreiber V et al. PARP-2, A novel mammalian DNA damage dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J Biol Chem* 1999; 274: 17860–8.
- Ba X, Garg NJ. Signaling mechanism of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in inflammatory diseases. *Am J Pathol* 2011; 178: 946–55.
- Mortusewicz O, Amé JC, Schreiber V et al. Feedback-regulated poly(ADP-ribosylation) by PARP-1 is required for rapid response to DNA damage in living cells. *Nucleic Acids Res* 2007; 35 (22): 7665–75.
- Okano S, Lan L, Caldecott KW et al. Spatial and temporal cellular responses to single-strand breaks in human cells. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (11): 3974–81.
- Schreiber V, Amé JC, Dollé P et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem* 2002; 277 (25): 23028–36.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917–21.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian Carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609615.
- Chernikova S, Game J, Brown J. Inhibiting homologous recombination for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2012; 13 (2): 61–8.
- Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D et al. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle* 2011; 10 (8): 1192–9.
- Murai J, Huang SN, Das BB et al. Differential trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72 (21): 5588–99.
- Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J et al. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med* 2016; 8 (362): 362ps17.
- Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. / Korman D.B. Osnovy protivoo-

opukholevoi khimioterapii. M.: Prakticheskaja meditsina, 2006. [in Russian]
- Murai J, Huang SN, Renaud A et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther* 2014; 13 (2): 433–43.
- Krisbnakumar R, Kraus WL. The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets. *Mol Cell* 2010; 39: 8–24.
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler R et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33 (3): 244250.
- Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чутия Л.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платиноре-

зистентном и платинорефрактерном раке яичников. *Вестн. РОНЦ*, 2009; 20 (2): 34–40. / Pokataev IA, Stenina MB, Chutiia LV. i dr. Retrospektivnyi analiz effektivnosti khimioterapii pri platinorez-
 stentnom i platinorefrakternom rake iaichnikov. *Vestn. RONTs*. 2009; 20 (2): 34–40. [in Russian]
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Lymparza (olaparib). 23 October 2014. EMA/CHMP/632090/2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human_smop_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–92.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl. abstr 5501).
- Ledermann J, Harter P, Gourley C 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): 852–61.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT et al; Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. 2017 Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting. Abstract LBA2. Presented March 14, 2017.
- Robson M, Seock-Ab Im, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017.

26. Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Wang B. Trapping poly(ADP-ribose) polymerase. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 353: 446–57.
27. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 23–34.
28. Geyer CE, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Phase 3 study evaluating efficacy and safety of veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or Cb in combination with standard neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients (pts) with early stage triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.; abstr 520).
29. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (22): 2154–64.
30. Wablberg E, Karlberg T, Kouznetsova E et al. Family-wide chemical profiling and structural analysis of PARP and tankyrase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 283–8.
31. Shapira-Frommer R, Oza AM, Domchek SM et al. A phase II open-label, multicenter study of single-agent rucaparib in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl.; abstr 5513).
32. González Martin A. Progress in PARP inhibitors beyond BRCA mutant recurrent ovarian cancer? *Lancet Oncol* 2016. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016.
33. US Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to new treatment for advanced ovarian cancer (media release). 2016.
34. De Bono JS, Mina LA, Gonzalez M et al. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2013.
35. Jenner ZB, Sood AK, Coleman RL. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy. *Future Oncol* 2016; 12: 1439–5648, 61.
36. De Bono J, Ramanathan RK, Mina L et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7 (6): 620–9.
37. Turner NC, Telli ML, Rugo HS et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.; abstr 1007).
38. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADPribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 372–9.
39. Bixel K, Hays JL. Olaparib in the management of ovarian cancer. *Pharmacogenomics Pers Med* 2015; 8: 127–35.
40. Ricks TK, Chiu HJ, Ison G et al. Successes and challenges of PARP inhibitors in cancer therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 222.
41. Puballa S, Beumer JH, Pabuja S et al. Final results of a phase 1 study of single-agent veliparib (V) in patients (pts) with either BRCA1/2-mutated cancer (BRCA+), platinum-refractory ovarian, or basal-like breast cancer (BRCA-wt). In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2014.
42. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation – an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 386–91.
43. Kummar S, Kinders R, Gutierrez ME et al. Phase 0 clinical trial of the poly (ADPribose) polymerase inhibitor ABT-888 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2705–11.
44. Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (1): 75–87.
45. Lin K, Sun J, Maloney L et al. 2701 quantification of genomic loss of heterozygosity enables prospective selection of ovarian cancer patients who may derive benefit from the PARP inhibitor rucaparib. *Eur J Cancer* 2015; 51: S531–2.
46. Sun JX, Frampton G, Wang K et al. A computational method for somatic versus germline variant status determination from targeted next-generation sequencing of clinical cancer specimens without a matched normal control. *Cancer Res* 2014; 74: 1893.
47. Coleman RL, Swisher EM, Oza AM et al. Refinement of prespecified cutoff for genomic loss of heterozygosity (LOH) in ARIEL2 part 1: a phase II study of rucaparib in patients (pts) with high grade ovarian carcinoma (HGOC). In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2016.
48. Swisher EM, McNeish IA, Coleman RL et al. ARIEL 2/3: an integrated clinical trial program to assess activity of rucaparib in ovarian cancer and to identify tumor molecular characteristics predictive of response. In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2014.
49. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and niraparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1895–901.
50. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 1776–82.

Сведения об авторах

Покатаев Илья Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: pokia@mail.ru
 Тюляндин Сергей Алексеевич – проф., зав. отд-нием клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»