

Олапариб в поддерживающем режиме лечения больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом

С.В.Хохлова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉svkhokhlova@mail.ru

Рак яичников (РЯ) является пятым наиболее распространенным видом рака у женщин в развитых странах. Несмотря на успехи в лечении эпителиального РЯ: улучшении техник и повышении агрессивности оперативных вмешательств, появлении новых цитостатиков, таргетных препаратов, – показатели общей выживаемости (ОВ) остаются неудовлетворительными (5-летняя выживаемость составляет 38%), и остается острая потребность в разработке новых терапевтических агентов для улучшения результатов лечения женщин с этим заболеванием.

Олапариб является первым ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), который продемонстрировал высокую эффективность лечения у больных РЯ при наличии мутаций в генах *BRCA* и одобрен в качестве поддерживающей монотерапии для лечения пациенток с платиночувствительным рецидивом *BRCA*-ассоциированного РЯ. В этом обзоре излагается информация об эффективности и токсичности олапариба, приводятся практические рекомендации по его применению. В статье основное внимание уделяется токсическим действиям препарата, которые могут возникнуть при терапии олапарибом, и даются рекомендации по их управлению. Тошнота, рвота, усталость и анемия являются наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами в клинических исследованиях олапариба, обычно встречаются в легкой и умеренной степени и носят преходящий характер. При правильном приеме и своевременном контроле за побочными эффектами можно контролировать многие токсические действия.

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

Для цитирования: Хохлова С.В. Олапариб в поддерживающем режиме лечения больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом. Современная Онкология. 2017; 19 (3): 13–18.

Review

Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer

S.V.Khokhlova✉

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

✉svkhokhlova@mail.ru

Abstract

Ovarian cancer (OC) is the fifth most common cancer in women in developed countries. Despite advances in treatment of epithelial OC: improving techniques and increasing aggressive surgery, the appearance of new cytostatics, targeted drugs, – the overall survival (OS) rates are unsatisfactory (the overall 5-year survival is 38%) and there is still an urgent need in development of new therapeutic agents to improve the results of treatment women with this disease.

Olaparib is the first poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, which demonstrates the high efficacy of treatment patients with OC associated with mutations in the *BRCA* genes. And olaparib is approved as a maintenance monotherapy in the treatment of women with platinum sensitive recurrent *BRCA*-associated OC. This review deals with the information concerning the efficiency and toxicity of olaparib, showing practical guidance on the application. The article focuses on the toxic effects of the drug, which can occur during olaparib therapy, and shows the guidance on management of the disease. Nausea, vomiting, fatigue and anemia are the most commonly reported side effects of olaparib application in clinical studies. Side effects are usually recorded in mild to moderate degree and nondurable. Using proper application and timely monitoring for side effects one can control many toxic actions.

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

For citation: Khokhlova S.V. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 13–18.

Введение

Почти у 50% пациенток с низкодифференцированной серозной аденокарциномой отмечается недостаток в восстановлении гомологичной рекомбинации – ключевой путь для восстановления повреждения ДНК – в результате герминальной или соматической мутаций *BRCA1* или *BRCA2*, эпигенетических нарушений в генах *BRCA* или нарушений в других генах, участвующих в системе гомологичной рекомбинации [3, 4].

По данным многочисленных исследований, 15–22% пациенток с низкодифференцированной серозной аденокар-

циномой могут быть носительницами герминальной *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации и еще у 7% находят соматическую мутацию [5]. Полимерная поли-ADP-рибоза (PARP) играет неотъемлемую роль в восстановлении одноцепочечных разрывов ДНК через путь эксцизионной репарации азотистых оснований [6, 7]. PARP-ингибиторы были разработаны как новый класс таргетных препаратов, приводящих к блокированию белка PARP на поврежденной цепочке ДНК, следовательно, блокированию восстановления разрыва, как следствие, приводящее к коллапсу репликационных вилоч ДНК и накоплению двухцепочечных разрывов ДНК [8].

Характеристика пациенток, которые пережили 5 лет						
Характеристики течения заболевания	Общая популяция в исследовании (n=19)		BRCAm-пациентки (n=12)		BRCAwt-пациентки (n=7)	
	Олапариб (n=18)	Плацебо (n=1)	Олапариб (n=11)	Плацебо (n=1)	Олапариб (n=7)	Плацебо (n=0)
Количество линий ХТ						
2	7 (39%)	1 (100%)	4 (36%)	1 (100%)	3 (43%)	0
3	7 (39%)	0	4 (36%)	0	3 (43%)	0
4	2 (11%)	0	2 (18%)	0	0	0
≥5	2 (11%)	0	1 (9%)	0	1 (14%)	0
Бесплатиновый интервал, мес						
6–12	5 (28%)	0	2 (18%)	0	3 (43%)	0
>12	13 (72%)	1 (100%)	9 (82%)	1 (100%)	4 (57%)	0
Выраженность объективного ответа на самую последнюю платиносодержащую ХТ						
Полный ответ	10 (56%)	1 (100%)	5 (45%)	1 (100%)	5 (71%)	0
Частичный ответ	8 (44%)	0	6 (55%)	0	2 (29%)	0

При применении олапариба наблюдается индуцированная синтетическая летальность в опухолях с недостатком в механизме восстановления путем гомологичной рекомбинации, например при мутациях в генах *BRCA* [9].

На основании данных, полученных в результате исследования II фазы у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, в качестве поддерживающей терапии при ответе на платиновую терапию (Исследование 19) олапариб (Линпарза) был первым одобренным ингибитором PARP.

Исследование 19

Исследование 19 было международным многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым по изучению олапариба в сравнении с плацебо у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ [10]. В этом исследовании 265 пациенток были рандомизированы в группу, получающую олапариб (n=136) или плацебо (n=129) в качестве поддерживающей терапии. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), основанная на оценке исследователя по критериям RECIST 1.0. Ключевыми критериями включения было наличие хотя бы двух предыдущих линий химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины до рандомизации и достигнутого полного или частичного ответа после завершения последней ХТ на основе платиновой терапии по поводу платиночувствительного рецидива. Данное исследование достигло своей первичной цели – доказано статистически значимое увеличение ВБП при монотерапии олапарибом по сравнению с плацебо в общей популяции больных [10]. Медиана ВБП (МВБП) в группе олапариба была на 3,6 мес больше, чем в группе плацебо (МВБП 8,4 мес против 4,8 мес для пациенток, получавших олапариб и плацебо соответственно, отношение риска – ОР 0,35, 95% доверительный интервал – ДИ 0,25–0,49; $p < 0,001$). Кроме того, запланированный подгрупповой анализ показал, что пациентки с мутацией *BRCA* (n=136) получили наибольшее клиническое преимущество от поддерживающей монотерапии олапарибом [11]. В группе больных с мутациями *BRCA* (*BRCAm*) наблюдалось статистически значимое увеличение ВБП на 6,9 мес на терапии олапарибом по сравнению с плацебо (ОР 0,18, 95% ДИ 0,10–0,31; $p < 0,0001$, МВБП 11,2 мес против 4,3 мес).

Также было отмечено значительное увеличение времени до первой последующей терапии или смерти и времени до второй последующей терапии или смерти в группе с поддерживающим олапарибом по сравнению с плацебо [11].

Оценка исследователями ВБП соответствовала независимой центральной радиологической оценке ВБП.

Исследование II фазы не предназначалось для оценки ОВ, но проведенные анализы с 38 и 58% зрелостью не показали значительных преимуществ ОВ с применением олапариба [10, 11]. Третий обновленный анализ ОВ (77% зрелости на 30 сентября 2015 г.) представляет собой дополнительные последующие наблюдения за 3 года после предыдущих ана-

лиз [12, 13]. Была отмечена тенденция к улучшению ОВ у пациенток, которые получали поддерживающую терапию олапарибом по сравнению с плацебо в общей популяции больных (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,96), причем наибольшие преимущества наблюдались в подгруппе больных с мутациями *BRCA* (ОР 0,62, 95% ДИ 0,41–0,94). Однако критерий статистической значимости ($p < 0,0095$) не был удовлетворен. Из пациенток, получавших плацебо, 23% после прогрессирования в последующем получили лечение ингибиторами PARP. Экспериментальный постаналитический анализ с исключением центров, в которых пациентки получали постпрогрессирующую терапию ингибитором PARP, привел к тому, что ОВ для 97 больных с *BRCAm* была достоверно выше при применении олапариба в сравнении с плацебо (ОР 0,52, 95% ДИ 0,28–0,97; $p = 0,039$). Оценка качества жизни в данном исследовании показала, что поддерживающее лечение олапарибом не оказало негативного влияния на качество жизни больных по сравнению с плацебо, как для всей группы больных, так и для пациенток с *BRCAm* [14].

Сейчас получены данные по пациенткам, которые пережили 5 лет и более, 18 (13%) из 136 получали олапариб в течение 5 лет или больше, у 11 из этих пациенток была *BRCAm* (15% из 74 пациенток с *BRCAm*), а 7 из них были в подгруппе *BRCA* дикого типа (*BRCAwt*) (12% из 57 пациенток с *BRCAwt*). В таблице представлены базовые характеристики больных, которые получали лечение в течение 5 лет и более.

Первоначальная доза (олапариб 400 мг 2 раза в день) принималась 9 пациентками (5 с *BRCAm*), а 6 – принимали 1 раз в день редуцированную дозу 200 мг 2 раза в день (3 с *BRCAm*), у 4 – снижение дозы было из-за неблагоприятных явлений. Одна (1%) пациентка (с *BRCAm*) из 129 в общей популяции, в группе плацебо, все еще получала плацебо.

Последующее лечение по поводу опухолевого процесса было проведено 89 (65%) из 136 пациенток из группы олапариба [45 (61%) из 74 пациенток с *BRCAm*] и 111 (86%) из 129 – из группы плацебо [55 (89%) из 62 пациенток с *BRCAm*]. Из группы плацебо 17 (13%) из 129 пациенток получили лечение ингибитором PARP после прогрессирования на плацебо, из которых 14 (23%) из 62 пациенток имели *BRCAm*. В группе олапариба больные с *BRCAm* в последующем после прогрессирования лечения ингибиторы PARP не получали.

Не было никаких новых данных о безопасности в общей популяции пациенток по сравнению с теми, которые ранее сообщались [10, 11]. Из 32 пациенток, которые получали олапариб в течение 2 лет и более, 30 (94%) сообщили по крайней мере об 1 побочном эффекте, 15 (47%) – о неблагоприятных событиях 3-й степени тяжести и более. Для пациенток, получавших лечение олапарибом в течение 2 лет и более, частота ранее сообщавшихся общих побочных эффектов, таких как тошнота [олапариб: 24 (75%) из 32 пациенток против плацебо: 2 (40%) из 5], утомляемость [18 (56%) из 32 против 2 (40%) из 5], рвота [12 (38%) из 32 против па-

циенток] и анемия [8 (25%) из 32 против 1 (20%) из 5] соответствовали частотам, которые ранее сообщались в общей популяции [10, 11]. В целом эти неблагоприятные события были первоначально сообщены в течение первых 2 лет лечения. В течение 2 лет и более 21 пациентка с BRCA-ассоциированным РЯ получила олапариб, и эта подгруппа имела аналогичный профиль безопасности для общей группы из 32 пациенток. Все 5 больных, которые получали плацебо в течение 2 лет и более, сообщали по меньшей мере об 1 неблагоприятном событии; 1 (20%) из них – о неблагоприятных событиях 3-й степени тяжести и более. Из 32 пациенток, получавших олапариб в течение 2 лет и более, 23 (72%) сообщили о неблагоприятных событиях через 2 года, причем 8 (25%) – о побочных эффектах 3-й степени и более. Четыре из 5 пациенток, которые получали плацебо в течение 2 лет и более, сообщали о побочных эффектах через 2 года; ни одна из них не сообщила о неблагоприятных событиях 3-й степени тяжести и более. Пятнадцать (47%) из 32 пациенток, которые получали олапариб в течение 2 лет и более, имели снижение дозы – 8 (25%) из-за неблагоприятных явлений. Одна (20%) из 5 пациенток в группе плацебо, которые получали плацебо в течение 2 лет и более, уменьшала дозы без связи с неблагоприятными явлениями. Три (9%) пациентки, которые получали олапариб в течение 2 лет и более, прекратили лечение из-за неблагоприятных явлений в виде фарингита и панцитопении (2 неблагоприятных явления у 1 пациентки) и плоскоклеточного рака полости рта и бронхоэктазов (в каждом случае по 1 пациентке). Ни одна из пациенток, получавших плацебо в течение 2 лет и более, не прекратила лечение из-за побочных действий.

В общей популяции пациенток наиболее распространенными побочными эффектами 3-й степени токсичности и более были следующие. В группах с олапарибом и плацебо отмечались усталость [11 (8%) из 136 пациенток по сравнению с 4 (3%) из 128] и анемия [8 (6%) из 136 пациенток против 1 (1%) из 128]. В целом 59 (43%) из 136 пациенток из группы олапариба и 29 (23%) из 128 из группы плацебо имели снижение дозы. Снижение дозы из-за неблагоприятных явлений было зарегистрировано у 34 (25%) из 136 пациенток в группе олапариба и 5 (4%) из 128 – в группе плацебо. Неблагоприятные явления, которые привели к прекращению лечения, были зарегистрированы у 8 (6%) из 136 пациенток из группы олапариба и 2 (2%) из 128 – из группы плацебо; все эти побочные эффекты считались связанными с лечением. Для группы олапариба в дополнение к неблагоприятным явлениям, которые привели к позднему прекращению лечения после 2 лет, другими неблагоприятными событиями, приводящими к прекращению, были сердечные и миалгия (2 неблагоприятных события у 1 пациентки), опоясывающий герпес, тошнота, эритематозная сыпь, геморрагический инсульт (каждый у 1 пациентки). В группе плацебо неблагоприятные события, приводящие к прекращению лечения: зудящая сыпь и тошнота (каждый у 1 пациентки). Сообщили о серьезных неблагоприятных явлениях 30 (22%) из 136 пациенток в группе олапариба и 11 (9%) из 128 – в группе плацебо. Не было никаких дополнительных сообщений о неблагоприятных явлениях, приводящих к смерти, на момент обработки данных 2015 г. по сравнению с данными в 2012 г., когда 1 пациентка умерла исключительно от побочных эффектов (геморрагический инсульт и тромбоцитопения, считающиеся связанными с лечением). В целом 202 пациентки скончались на момент обработки данных 2015 г.: группа олапариба (n=94) против группы плацебо (n=108). В группе олапариба 83 пациентки умерли от прогрессирования заболевания; у 1 пациентки были побочные явления, приведшие к смерти (геморрагический инсульт и тромбоцитопения); 1 пациентка умерла от комбинации своего основного заболевания и неблагоприятного события (миелодиспластический синдром); 9 пациенток умерли от других причин: сердечная недостаточность (n=1), эвтаназия (n=1), септический шок (n=1), цереброваскулярное расстройство (n=1), кровоизлияние в мозг (n=1) или неизвестное (n=4). В группе плацебо 99 пациенток умерли от прогрессирования основного заболевания, а 9 –

от других причин: острая почечная недостаточность и пневмония (n=1), легочная эмболия (n=1), сердечно-легочная недостаточность (n=1), септический шок из-за фекаломы (n=1), РЯ (n=1) или неизвестный (n=4). Сообщалось 3 случая миелодиспластических синдромов или острого миелоидного лейкоза (2 – в группе олапариба и 1 – в группе плацебо). Все 3 пациентки, у которых развились миелодиспластические синдромы или острая миелоидная лейкемия, получили 2 предыдущие линии ХТ. Две из этих пациенток получали монотерапию поддерживающей терапии олапарибом в течение 57 и 10 мес соответственно, и 1 – плацебо в течение 44 мес.

Практические рекомендации Выбор правильной пациентки

Пациентки, отобранные для монотерапии олапарибом, в идеале должны иметь характеристики, сопоставимые с критериями включения, используемыми в Исследовании 19, т.е. они должны иметь *BRCAm* (герминальную или соматическую), низкодифференцированный серозный РЯ, маточных труб или первичный перитонеальный рак, объективный ответ на платиновую терапию и получить по меньшей мере 2 линии платиносодержащего режима ХТ. До начала терапии олапарибом должен быть определен статус *BRCA*. Доза монотерапии олапарибом составляет 400 мг 2 раза в день. Имеются ограниченные данные о токсичности препарата у пациенток с нарушениями функции печени и почек. В результате олапариб не следует использовать у больных со значительной печеночной недостаточностью (средней степени тяжести или тяжелой печеночной недостаточностью) или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

На основании механизма действия олапариб может повредить плод, поэтому препарат не следует применять беременным женщинам. Женщины детородного потенциала должны использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение как минимум 1 мес после приема последней дозы олапариба.

Рекомендуемый график приема препарата

Рекомендуемая доза олапариба составляет 400 мг (8 капсул по 50 мг), принимаемых 2 раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 800 мг. Несмотря на то что это большое количество капсул, которые должны были быть приняты, соблюдение режима дозирования пациентками было очень четким в клинических исследованиях с олапарибом. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания, определяемого при помощи объективных методов обследования или с появления симптомов прогрессирования (асимптоматическое повышение CA125 или прогрессирование небольшого объема не требует прекращения лечения). После анализа фармакодинамических и фармакокинетических данных исследователи пришли к выводу, что воздействие пищи на фармакокинетику олапариба не считается клинически важным [15].

Учитывая, что ферменты CYP3A4/5 в основном ответственны за метаболический клиренс олапариба, рекомендуется избегать сопутствующего использования как мощных индукторов, так и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4/5. Если нельзя избежать одновременного применения сильных или умеренных ингибиторов CYP3A, дозу олапариба можно уменьшить до 150 мг (3 капсулы по 50 мг), принимаемых 2 раза в день для сильного ингибитора CYP3A или 200 мг (4 капсулы по 50 мг) – 2 раза в день для умеренного ингибитора CYP3A [16].

Данных о влиянии олапариба на заживление ран нет. Прерывание дозы не рекомендуется при проведении значительных хирургических процедур. Тем не менее для других видов хирургии авторы считают, что следует остановить прием олапариба за несколько дней до операции и не возобновлять его до начала заживления ран.

Инструкции для пациенток

Важно, чтобы пациентки имели четкое представление о дозировке препарата. Больным следует дать указание, что

если они пропускают дозу, то не должны принимать дополнительную, чтобы восполнить ту, которую пропустили. Вместо этого они должны принять следующую нормальную дозу в следующее запланированное время. Пациенткам следует сообщить, что каждая капсула должна быть проглочена целиком и они не должны жевать, растворять или открывать капсулы. Следует также упомянуть, что, если больные приняли слишком много олапариба, они должны позвонить своему лечащему врачу.

Пациенткам следует также рекомендовать избегать грейпфрут, грейпфрутовый сок и апельсины во время лечения олапарибом. Также следует четко дать указание, что необходимо уведомить своего врача, если они начнут принимать какие-либо новые лекарства или добавки.

Несколько часто назначаемых антибиотиков (ципрофлоксацин, эритромицин и флуконазол) представляют собой сложные ингибиторы СYP3A4, которые могут увеличить концентрацию в плазме олапариба. Если клинически необходимо, чтобы пациентки получали одновременное лечение с помощью умеренных или сильных ингибиторов СYP3A4, в ходе курса лечения рекомендуется снижение дозы препарата [16].

Что делать при возникновении токсичности?

Перед началом лечения олапарибом пациенткам следует четко разъяснить, какие побочные эффекты нужно ожидать и что делать, если они возникнут.

С самого начала необходимо рассказать о всех потенциальных побочных эффектах с пониманием того, что может потребоваться изменение дозы или временное прекращение приема препарата. Пациентки должны осознать, что целью является проведение долгосрочной терапии с минимальным воздействием на качество их жизни. Если у больных перед началом лечения будет четкое понимание того, что может произойти, то они будут с большей вероятностью следовать рекомендациям и, возможно, удастся избежать развития тяжелых степеней токсичности.

Пациентки также должны быть осведомлены о том, что тошнота и/или рвота и усталость являются очень распространенными побочными эффектами олапариба, особенно в начале лечения, и они должны контролировать данные эффекты во время терапии.

Следует объяснить больной, что если требуется снижение дозы, то рекомендуемое снижение составляет: 1-я ступень – 200 мг (4 капсулы по 50 мг) 2 раза в день до общей суточной дозы 400 мг. Дальнейшее снижение дозы – до 100 мг (2 капсулы по 50 мг) 2 раза в день до общей суточной дозы 200 мг также может быть рассмотрено при необходимости как уже 2-я ступень редуциции.

Миелодиспластический синдром (MDS), острый миелодиспластический лейкоз (AML) и пневмонит были зарегистрированы у небольшого числа (<1%) пациенток. Хотя эти виды токсичности являются крайне серьезными и не были напрямую связаны с использованием олапариба, тем не менее пациентки должны контролировать показатели крови во время лечения.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота являются распространенными побочными эффектами. В Исследовании 19 71 и 34% пациенток соответственно сообщили о тошноте и рвоте [11]. Большинство из этих эффектов было умеренными, отмечалась 3-я степень и более только у 2% пациенток для каждого симптома. Процентный анализ этих событий показал, что тошнота и рвота обычно отмечались в начале лечения с наиболее частыми явлениями в 1-й месяц [17, 18]. Первая степень токсичности переносилась без применения лечения. При 2-й степени уже требовалось применение симптоматического лечения в виде пероральных противорвотных средств. Хотя потребность в апеританте крайне маловероятна, при возникновении тяжелой формы тошноты или рвоты этот препарат не следует назначать, так как он является ингибитором СYP3A и может влиять на концентрацию олапариба в плазме крови [19].

В случаях, когда стандартная противорвотная терапия недостаточна, можно временно прекратить прием олапариба и повторно возобновить в той же или редуцированной дозе после нормализации состояния.

Такой подход должен свести к минимуму необходимость корректировки или прекращения дозы олапариба, позволяя пациенткам получать поддерживающее лечение препаратом.

Усталость

Усталость также является распространенным симптомом, это может быть связано с предшествующей ХТ, но может – и с олапарибом. В Исследовании 19 усталость отмечалась у 52% пациенток, получавших олапариб, против 39% пациенток, получавших плацебо. Как при тошноте и рвоте, большинство случаев было от легкой до умеренной степени и кратковременной по характеру [18]. Третья степень токсичности и более была зарегистрирована у 7% больных. Усталость может быть связана с другими состояниями, такими как анемия, бессонница, депрессия, беспокойство или гипотиреоз, которые требуют специального лечения.

Когда нет явной причины усталости, которую можно лечить, больным следует рекомендовать проводить умеренные физические упражнения и налаживание адекватного питания. Этот симптом также в основном бывает в первые 4–6 нед приема олапариба.

Извращение вкуса

Дисгевзия (изменение вкуса) – это обычная жалоба после лечения олапарибом, а также другими ингибиторами PARP и многими цитотоксическими агентами, она может отрицательно сказаться на качестве жизни пациенток [20].

Оценка СТСАЕ для дисгевзии – 1-я степень, соответствует измененному вкусу без изменения в рационе; 2-я степень соответствует измененному вкусу с изменением диеты. Этот симптом может влиять на способность пациента есть, что может привести к потере массы тела [21, 22].

В Исследовании 19 дисгевзия наблюдалась у 16% пациенток, получавших олапариб, против 6% пациенток, получавших плацебо [11]. Хотя это не было напрямую связано с препаратом, снижение аппетита наблюдалось у 21% пациенток, получавших олапариб, и у 13% – получающих плацебо [11].

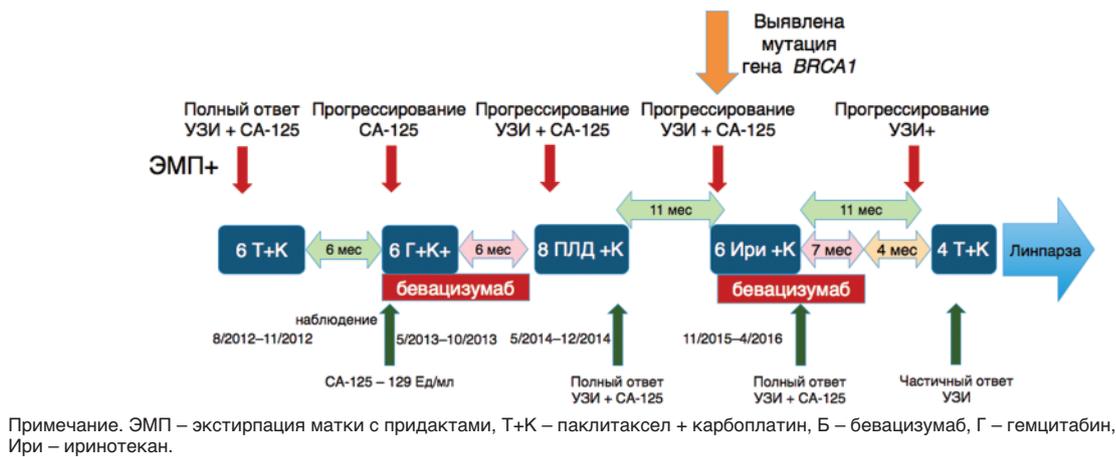
Хотя дисгевзия может вызывать беспокойство у пациенток, ее часто упускают из виду при начальных обсуждениях побочных эффектов лечения [20]. До начала терапии олапарибом этот симптом следует обсуждать с больными, чтобы они знали, чего ожидать. Изменения вкуса варьируют у каждой пациентки, и были предложены стратегии, включающие модификацию еды для улучшения вкуса пищевых продуктов [20, 23]. К ним относят изменение температуры пищи, добавление ароматизаторов, выбор замороженных фруктов, избегание продуктов, которые, как заметила пациентка, усугубляют симптом, добавляя жиры и соусы, и пить больше воды. Хорошая гигиена полости рта также может помочь смягчить некоторые изменения вкуса. В настоящее время нет доказанной эффективной фармакологической терапии дисгевзии.

Гематологическая токсичность

Гематологическая токсичность, которая встречалась у пациенток, получавших олапариб, включала анемию, нейтропению, тромбоцитопению и лимфопению. Несмотря на то что большинство случаев анемии в Исследовании 19 в целом были умеренными, 3-я степень анемии и более (основанные на лабораторных значениях уровней гемоглобина) имела место у 7,4% [11].

Перед началом лечения пациентки должны быть осведомлены о гематологических побочных эффектах и возможности переливания крови. Больные не должны начинать лечение олапарибом до тех пор, пока не восстановились от гематологической токсичности, вызванной предыдущей противоопухолевой терапией (уровни гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов должны быть в пределах нормы или 1-й степени по СТСАЕ). Для мониторинга клинически значимых изменений любого параметра во время лечения реко-

Схема лечения пациентки 68 лет.



мендуется проводить начальный анализ крови с последующей ежемесячной оценкой ее показателей (в течение первых 12 мес лечения олапарибом), а затем периодически (если данные остаются в нормальном диапазоне) каждые 3 мес.

При возникновении 3-й степени токсичности и более лечение олапарибом следует приостановить максимально до 4 нед. В случае анемии может потребоваться переливание крови. Если 3 или 4-я степень гематологической токсичности восстановились хотя бы до 1-й степени в течение максимум 28 дней после прерывания приема препарата, пациенты должны возобновить лечение при более низкой дозе (уменьшение дозы до 200 мг 2 раза в день, до общей суточной дозы 400 мг). В случае 3 или 4-й степени гематологической токсичности, которая не разрешается в течение 28 дней перерыва в терапии или пациентке уже была редуцирована доза препарата на 2-й степени (как минимум 100 мг 2 раза в день до общей суточной дозы 200 мг), дальнейшая редуция дозы нецелесообразна, лечение следует прекратить. Если у пациентки развивается тяжелая гематологическая токсичность или по-прежнему требуется переливание крови после снижения дозы, лечение олапарибом следует прервать и провести соответствующие гематологические исследования. Необходимы также консультация гематолога и исключение наличия дефицита витамина B_{12} , фолиевой кислоты и железа. Если параметры крови остаются клинически аномальными после 4 нед прерывания терапии олапарибом, рекомендуются биопсия костного мозга и цитогенетический анализ.

Миелодиспластический синдром/острая миелоидная лейкемия

Связанные с лечением MDS/AML – это хорошо известные, но редкие осложнения ХТ. MDS/AML у пациенток, получавших олапариб, встречались в менее чем 1% случаев, что соответствует ожидаемой норме в общей популяции больных. Продолжительность терапии олапарибом у пациенток, у которых развились вторичные MDS/AML, варьировала от менее 6 мес до более 2 лет. У всех пациенток были потенциальные факторы, способствующие развитию MDS/AML, так как они получили несколько линий ХТ, содержащих платиновые агенты. Многие из больных также получали другие ДНК-разрушающие агенты.

Пациенткам следует знать о потенциальных рисках MDS/AML с пониманием того, что из-за серьезных последствий мониторинг имеет важное значение. Больным следует обратиться к врачу, если они испытывают слабость, усталость, лихорадку, потерю массы тела, частые инфекции, наблюдают образование кровоподтеков, легкое кровотечение, одышку, кровь в моче или стуле и/или получают лабораторные данные о количестве лейкоцитов или появляется необходимость в переливаниях крови, поскольку все это могут быть признаки гематологической токсичности или MDS/AML.

В случае подтверждения MDS и/или AML во время лечения олапарибом рекомендуется, чтобы пациентка была отправ-

лена к гематологу для соответствующего лечения. Терапия олапарибом должна быть прекращена.

Пневмониты

Сообщалось о пневмонитах у небольшого числа пациенток, получавших олапариб (<1%), а в некоторых случаях они были смертельными. Сообщения о пневмонитах не имели последовательной клинической картины и сопровождалась рядом факторов, сбивающих с толку (метастазы в легких, легочная сопутствующая патология, история курения и/или предыдущая ХТ и лучевая терапия). В Исследовании 19 пневмонит 1-й степени был отмечен у 1 пациентки в каждой группе, получавшей олапариб (0,7%) и плацебо (0,8%).

Пациентки должны знать о потенциальных рисках пневмонита, им следует посоветовать обратиться к своему врачу, если они испытывают какие-либо новые или ухудшающиеся респираторные симптомы, включая одышку, лихорадку, кашель или свистящее дыхание. Если у пациентки появляются новые или ухудшающиеся респираторные симптомы, такие как одышка, кашель и лихорадка, или радиологическая аномалия, должна быть прервана терапия олапарибом и начато быстрое обследование. Если подтверждается пневмонит, следует лечение олапарибом прекратить и пациентку лечить стероидами.

Выводы

Олапариб не только демонстрирует высокий эффект лечения в группе больных с платиновчувствительным рецидивом РЯ после эффекта платиновой терапии в качестве поддерживающего лечения, но и имеет приемлемый профиль безопасности, при котором возможно его долгосрочное применение в качестве поддерживающей монотерапии. Важно, чтобы врачи не только рассматривали большой об очень эффективном препарате с преимуществом его поддерживающего лечения, но и предупреждали о потенциальных побочных эффектах, а также давали обзор стратегий контроля за побочными эффектами до начала лечения. Надлежащие и своевременные предупреждение и лечение побочных явлений, которые обычно предсказуемы и чаще всего встречаются в 1–2-й степени токсичности, позволяют пациенткам продолжать терапию олапарибом и потенциально извлекать максимальную пользу от лечения.

Клинический случай лечения олапарибом Пациентка 68 лет

08/2012 – установлен диагноз: серозная аденокарцинома яичников (G3) FIGO IIIc, T3cNxM0 после оперативного вмешательства: экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника. Операция в неоптимальном объеме.

Семейного анамнеза нет.

08–11/2012 – проведено 6 курсов ХТ паклитаксел + карбоплатин с полным эффектом (по данным ультразвукового исследования – УЗИ и СА-125 – 7 МЕ/мл).

04/2013 – повышение СА-125, патологии по УЗИ нет.

Наблюдение

05/2013 – данных за рецидив нет по УЗИ, СА-125 – 126 МЕ/мл.

05/2013–10/2013 – 6 циклов ХТ гемцитабин + карбоплатин + бевацизумаб и далее бевацизумаб в поддерживающем режиме.

12/2013 – полный эффект СА-125 – 11 МЕ/мл, УЗИ – патологии нет.

02/2014 – повышение СА-125 – 350 МЕ/мл, УЗИ – патологии нет.

Продолжение бевацизумаба

05/2014 – СА-125 – 2800 МЕ/мл, УЗИ – выявлены метастазы по брюшине до 1,2 см, асцит. Появились жалобы на увеличение живота в объеме.

05/2014–12/2014 – проведено 8 циклов ХТ: пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) + карбоплатин с полным эффектом по УЗИ и по СА-125 – 32 МЕ/мл.

11/2015 – прогрессирование: УЗИ – левосторонний плеврит, метастазы по брюшине 2,3 и 1,8 и 1,4 см, СА-125 – 850 МЕ/мл.

11/2015 – проводится тестирование на носительство мутации и выявлена мутация в гене BRCA1.

11/2015–04/2016 – проведено 6 циклов ХТ: иринотекан +

дисплатин + бевацизумаб с полным эффектом и далее бевацизумаб до 11/2016 в поддерживающем режиме.

04/2017 – прогрессирование заболевания в виде метастазов по брюшине, появление забрюшинного лимфоузла и в правой подмышечной области (иммуногистохимия – метастаз серозной аденокарциномы яичников).

04/2017–06/2017 – проведено 4 курса ХТ паклитаксел + карбоплатин с частичным эффектом и назначен олапариб – 800 мг/сут в поддерживающем режиме.

Схема лечения пациентки представлена на рисунке.

Больная начала прием олапариба после 4-й линии ХТ и продолжает до настоящего момента – 4 мес.

После 2 дней приема отмечала тошноту 1-й степени, были даны рекомендации по приему церукала. Через 3 нед приема тошнота прекратилась. Через 1 мес приема препарата была отмечена анемия до 7,3. Был прекращен прием препарата, и через 5 дней перерыва показатели крови восстановились до 9,8, прием был возобновлен в редуцированной на 1 ступень дозе – 200 мг 2 раза в сутки. Пока снижения показателей крови больше не отмечалось. Других видов токсичности больная не отмечает.

09.2017 – сохраняется частичный эффект с дальнейшей тенденцией к уменьшению размеров лимфоузлов.

Литература/References

1. Torre LA, Bray F, Siegel R et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
2. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Accessed April 21, 2016.
3. Press JZ, DeLuca A, Boyd N et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008; 8: 17.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
5. Daniels MS, Babb SA, King RH et al. Underestimation of risk of a BRCA1 or BRCA2 mutation in women with high-grade serous ovarian cancer by BRCAPro: a multi-institution study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1249–55.
6. Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3406–11.
7. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1397–406.
8. Murai J, Huang SY, Das BB et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72: 5588–99.
9. 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.
10. 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.
11. 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: 852–61.
12. Ledermann JA, 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. 15): abst 5501.
13. Matulonis U, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. *Cancer* 2016; 122: 1844–52.
14. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Health-related quality of life (HRQoL) during olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). *European Society for Medical Oncology*.
15. Rolfo C, Swaisland H, Leunen K et al. Effect of food on the pharmacokinetics of olaparib after oral dosing of the capsule formulation in patients with advanced solid tumors. *Adv Ther* 2015; 32: 510–22.
16. AstraZeneca. LYNPENZA. US label. 2016.
17. Banerjee S, Ledermann J, Matulonis U et al. Management of nausea and vomiting during treatment with the capsule (CAP) and tablet (TAB) formulations of the PARP inhibitor olaparib. *European Cancer Congress; 25–29 September 2015, Vienna, Austria; abst 2759*.
18. Matulonis U, Friedlander M, du Bois A et al. Frequency, severity and timing of common adverse events (AEs) with maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): abst 5550.
19. Sanchez RI, Wang RW, Newton DJ et al. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 1287–92.
20. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 58–65.
21. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1081–7.
22. Bertereiche MV, Dalix AM, d'Ornano AM et al. Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. *Support Care Cancer* 2004; 12: 571–6.
23. Rebwaldt M, Wickham R, Purl S et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36: E47–56.

Сведения об авторе

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: svkhokhlova@mail.ru