

Итоги обсуждения места и роли ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с наследственной мутацией BRCA.

Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «ОнкоФорум»

Аннотация

В 2020 г. в рамках образовательного проекта «Талисман» по BRCA-ассоциированному HER2-негативному метастатическому раку молочной железы компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онколоджи» проведено 4 образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «ОнкоФорум» (виртуальной площадки, созданной и оперируемой компанией «ТС Онколоджи»), в которых приняли участие 44 специалиста федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. В данном обзоре представлены итоги обсуждения участниками «ОнкоФорумов» вопросов о доступности молекулярно-генетического исследования наследственных мутаций в генах BRCA1/2 и подходов к выбору терапии BRCA-ассоциированного HER2-негативного метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: BRCA-ассоциированный метастатический рак молочной железы, молекулярно-генетическая диагностика мутаций BRCA, рекомендации, PARP-ингибиторы, талазопариб

Для цитирования: Итоги обсуждения места и роли ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с наследственной мутацией BRCA. Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «ОнкоФорум». Современная Онкология. 2021; 23 (1): 45–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200707

NEWS

Role and place of PARP inhibitors in the modern treatment algorithm of BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer. Results of the educational and discussion events based on the “OncoForum” platform

Abstract

In 2020, within the framework of the educational project Talisman on BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer (mBC), Pfizer with the support of TS Oncology held 4 educational and discussion events based on the OncoForum platform (virtual-platform developed and operated by TS Oncology). 44 key specialists from federal and regional cancer centers representing 7 federal districts took part in these events and shared their opinion on the current state of availability of molecular genetic research for germline mutations in BRCA genes and treatment approaches of BRCA-associated HER2-negative mBC in Russia. The results of these interactive discussions are represented in the current overview.

Keywords: gBRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer, genetic diagnostics of germline BRCA mutations, guidelines, PARP-inhibitors, talazoparib

For citation: Role and place of PARP inhibitors in the modern treatment algorithm of BRCA-associated HER2-negative metastatic breast cancer. Results of the educational and discussion events based on the “OncoForum” platform. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 45–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200707

Известно, что от 3 до 6% пациентов с раком молочной железы (PMЖ) имеют врожденные мутации BRCA1 и BRCA2, на которые приходится около 25–30% всех наследственных форм PMЖ [1, 2]. При наличии этих мутаций заболевание диагностируется в более молодом возрасте и ранее характеризовалось существенно меньшей продолжительностью жизни по сравнению с пациентами, у которых они не выявлялись, что требовало разработки и внедрения инновационных подходов в терапии. Одной из таких инновационных групп препаратов, которые изменили перспективы больных gBRCA-ассоциированным метастатическим PMЖ (mPMЖ), являются ингибиторы PARP.

Неотъемлемой частью современного подхода к персонализированной терапии является обязательное молекулярно-генетическое исследование (МГИ)¹ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или полного секвенирования генов (NGS), это позволяет в том числе определить статус герминальных мутаций генов BRCA, что важно для персонализации лекарственного лечения пациентки.

Для изучения состояния вопроса о доступности МГИ и подходов к выбору терапии BRCA-ассоциированного mPMЖ в реалиях сегодняшнего дня в России компанией «Пфайзер» проведены 4 интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «ОнкоФорум» (виртуальной площадки, созданной и оперируемой компанией «ТС ОнкоЛоджи»). В работе «ОнкоФорум» приняли участие 44 специалиста федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. Они ознакомились с представленными видеоматериалами по вопросам диагностики и лечения gBRCA-ассоциированного HER2-негативного (HER2-) mPMЖ и поделились своим мнением по следующим практическим вопросам:

- Значение МГИ в генах BRCA в алгоритме диагностики пациентов с mPMЖ.
- Возможности регионов для проведения МГИ мутаций своевременно и в полном объеме и сложности, которые при этом возникают.
- Основные клинические критерии выбора варианта лечения пациентов с gBRCA-ассоциированным HER2- mPMЖ.
- Место ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациентов с гормонопозитивным (HR+) HER2- и трижды негативным (ТН) mPMЖ и мутацией gBRCA.
- Профиль безопасности ингибиторов PARP при gBRCA-ассоциированном HER2- mPMЖ.
- Возможности обеспечения пациенток с gBRCA-ассоциированным HER2- mPMЖ ингибиторами PARP в регионах.

Участники пришли к выводу, что к настоящему времени в Российской Федерации созданы условия для проведения МГИ мутации в генах BRCA за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС). В 2021 г. Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определены нормативы финансовых затрат и объемы МГИ с целью диагностики злокачественных новообразований и подбора противоопухолевой терапии. Средний финансовый норматив на МГИ установлен в размере 9879,9 руб. Общая сумма на проведение МГИ в 2021 г. составил 2044,65 млн руб.; для примера: объем финансирования в 2020 г. составил 1840,00 млн руб. [3, 4]. Помимо средств ОМС, врачами на местах используются и возможности программы Cancergenome.

Все специалисты единодушны в том, что правильная диагностика мутации в генах BRCA1/2 позволяет индивидуализировать подход к лечению пациенток с HER2- mPMЖ уже на ранних этапах. Наиболее важными показаниями при направлении пациенток на тестирование мутаций в генах BRCA1/2 с помощью ПЦР называют молодой возраст, наследственный анамнез, сочетание с другими опухолями, а также ТН PMЖ, что подтверждено и в последних редакциях клинических рекомендаций Минздрава России, рекомендаций Российского общества онкомаммологов (РООМ) и практических рекоменда-

ций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [5–7]. В обновленных в 2020 г. рекомендациях RUSSCO отмечено, что генетическое тестирование для определения герминальных мутаций генов BRCA1/2 с целью выявления потенциальных кандидатов для применения ингибиторов PARP, в частности талазопариба, показано всем пациенткам с mPMЖ, о чем также говорили и участники прошедших мероприятий.

Для проведения исследования секвенирования «нового поколения» (NGS), чаще всего в качестве дополнительной опции МГИ, участники «ОнкоФорумов» обозначили необходимость учитывать этническую принадлежность пациенток, сочетание факторов риска и клинические указания на наследственный PMЖ при отсутствии обнаружения герминальной мутации BRCA методом ПЦР. Акцентировано внимание на определенных барьерах внедрения метода NGS в регионах: отсутствие должного лабораторного оборудования, нерешенные организационно-административные и финансовые вопросы. До недавнего времени эти задачи частично решались только за счет программы Cancergenome. Для внедрения метода NGS в рутинную практику специалисты считают необходимым привлечение дополнительных объемов финансирования диагностических исследований в рамках программы ОМС. Согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, субъекты РФ наделены правом самостоятельно определять объемы и перечень МГИ, при этом в 2021 г. только 5 регионов (Москва, Псков, Саратов, Уфа и Липецк) включили метод NGS в тарифные соглашения и гарантировали застрахованным гражданам возможность бесплатно получить диагностику [3].

По мнению участников «ОнкоФорума», существует необходимость более четко прописать рекомендации по назначению NGS определенным подгруппам пациентов.

HR+ HER2- mPMЖ, ассоциированный с герминальной мутацией BRCA

Участники солидарны в том, что для эффективной терапии таких пациенток при помощи ингибиторов PARP необходимо руководствоваться клиническими критериями. Среди наиболее важных названы: спектр характеристик опухолевого процесса, распространение и локализация метастазов, общий соматический статус, предшествующее лечение раннего и метастатического заболевания. При оценке места ингибиторов PARP в современном алгоритме лечения пациенток с HR+ HER2- mPMЖ, ассоциированным с герминальной мутацией BRCA, участники форума сошлись во мнении, что стандартом 1-й линии терапии является комбинация гормонотерапии и ингибиторов CDK4/6; наличие мутации BRCA определяет возможность использования ингибиторов PARP в последующих линиях при прогрессировании, увеличивая время до химиотерапии и сохраняя высокое качество жизни, в том числе за счет перорального применения препаратов.

ТН mPMЖ, ассоциированный с герминальной мутацией BRCA

Специалисты считают, что при ТН mPMЖ важно отдавать приоритет назначению ингибиторов PARP в 1-й линии (при отсутствии PD-L1-экспрессии), оптимально до терапии препаратами платины, так как наилучшие результаты терапии достигаются в ранних линиях. При PD-L1(+) назначение ингибиторов PARP может быть рассмотрено после иммунотерапии.

Наибольшую клиническую пользу от ингибиторов PARP эксперты ожидают у пациенток с gBRCAm+ HER2- mPMЖ, у которых определяются неблагоприятные факторы прогноза: молодой возраст, наличие висцеральных метастазов, поражение центральной нервной системы, неэффективность ранее проведенного лечения, в том числе и с использованием препаратов платины.

Обсуждая различия в профиле пациентов для назначения каждого из PARP-ингибиторов, зарегистрированных в РФ, на основании данных исследований EMBRACA и OlympiAD,

¹С 2021 г. – молекулярно-биологические исследования в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.12.2020 №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

участники «ОнкоФорумов» пришли к выводу, что в целом оба клинических исследования проводились в схожих популяциях пациентов и показали убедительные результаты эффективности этих PARP-ингибиторов по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако специалисты отметили, что, по сравнению с рандомизированным клиническим исследованием олапариба – OlympiAD, в рандомизированное клиническое исследование талазопариба – EMBRACA были включены клинически более тяжелые и сложные категории пациентов – со статусом ECOG 2, получавшие до 3 линий предшествующей химиотерапии включительно, с коротким интервалом (от 6 мес) после окончания предшествующего нео-/адьювантного лечения препаратами производных платины. Подгрупповой анализ в исследовании EMBRACA также продемонстрировал достоверное преимущество талазопариба по сравнению со стандартной химиотерапией во всех группах пациентов, независимо от линии терапии, биологического подтипа опухоли (ТН или HR+), типа герминальной мутации BRCA (BRCA1 или BRCA2) и наличия метастатического поражения центральной нервной системы [8, 9].

Специалисты также отметили, что, по данным оценки безопасности в рамках исследований EMBRACA и OlympiAD [8, 9], а также по собственному пока небольшому опыту, PARP-ингибиторы продемонстрировали предсказуемый и управляемый профиль токсичности: нежелательные явления контролируются временным перерывом в терапии либо редуцией доз препаратов. Наиболее значимым нежелательным явлением на фоне терапии ингибиторами PARP является анемия, которая требует внимания со стороны врача в виде регулярного контроля общего анализа крови и при необходимости – готовности к проведению заместительной гемотрансфузии^{2,3} [8–10].

Таким образом, итогом состоявшихся «ОнкоФорумов» стал консенсус специалистов о важности генетического тестирования наследственных мутаций BRCA у пациенток с HER2-мРМЖ для стратегического планирования последовательной лекарственной терапии этой группы пациенток, в том числе

для своевременного назначения таргетной терапии PARP-ингибиторами – талазопарибом и олапарибом – в максимально ранних линиях терапии. В связи с тем что оба препарата зарегистрированы для применения по показанию gBRCA-ассоциированного мРМЖ в России^{2,3}, включены в последние редакции клинических рекомендаций Минздрава России, рекомендаций РООМ и практических рекомендаций RUSSCO [5–7], а также благодаря возможности обеспечения пациентов, нуждающихся в терапии PARP-ингибиторами, как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, опыт применения PARP-ингибиторов будет неуклонно накапливаться.

Препарат Талценна (талазопариб)

28 февраля 2020 г. лекарственный препарат Талценна (талазопариб) зарегистрирован в России³, что создает возможность более эффективной и менее токсичной, чем химиотерапия, терапии gBRCA-ассоциированного HER2- мРМЖ у российских пациенток.

Талазопариб показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с местно-распространенным или HER2- мРМЖ с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших лечение антрациклинами и/или таксанами в качестве неоадьювантной или адьювантной терапии или по поводу местно-распространенного или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения. Пациенты с HR-положительным мРМЖ в качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии. Препарат выпускается в форме капсул по 0,25 мг и 1 мг. Рекомендуемая стандартная доза – 1 мг внутрь 1 раз в сутки³.

Клинические исследования таргетных препаратов, в том числе и ингибиторов PARP, для лечения BRCA-ассоциированных солидных опухолей продолжаются. В частности, в настоящее время в США, Швейцарии, Японии ведется 21 клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности талазопариба [11].

Литература/References

- Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV, et al. PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. *J Clin Med* 2019; 8: 435. DOI: 10.3390/jcm8040435
- Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2018; 3: e000361. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000361
- Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2020 №2299 "O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyi period 2022 i 2023 godov" (in Russian)].
- Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 №1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 07.12.2019 №1610 "O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2020 god i na planovyi period 2021 i 2022 godov" (in Russian)].
- Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. 2021 (КР379). Режим доступа: http://cr.osminzdrav.ru/clin_recomend [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rak molochnoi zhelezy. 2021 (KR379). Available at: http://cr.osminzdrav.ru/clin_recomend (in Russian)].
- Рекомендации Российского Общества онкомаммологов. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021, версия 2.0. Режим доступа: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf [Rekomendatsii Rossiiskogo Obshchestva onkomammologov. "Zolotoi standart" diagnostiki i lecheniia raka molochnoi zhelezy 2021, versiiia 2.0. Available at: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf (in Russian)].
- Стенина М.Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019; 9. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> [Stenina MB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2019; 9. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> (in Russian)].
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *NEJM* 2018; 379 (8): 753–63.
- Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–66.
- Hennes ER, Dow-Hillgartner EN, Bergsbaken JJ, Piccolo JK, et al. PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. *J Oncol Pharm Practice* 2020; 1–12.
- Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=talazoparib>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.02.2021

Мероприятия проведены компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи». Events were organized by Pfizer with the support of TS Oncology.



OMNIDOCTOR.RU

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза (ПУ ЛП-005941 от 26.11.2019).

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (ПУ ЛП-006116 от 28.02.2020).