

Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCA*-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток

Е.В.Артамонова^{✉1}, Е.И.Коваленко¹, А.В.Снеговой¹, А.А.Аксарин², Т.А.Анциферова³, А.В.Белоногов⁴, Е.В.Билан⁵, С.Н.Биленко⁶, И.М.Варвус⁶, Е.А.Горковенко⁷, Р.Ф.Еникеев⁸, А.М.Ермолаева⁹, Л.В.Крамская¹⁰, И.Б.Кононенко¹, А.П.Печеный¹¹, С.З.Сафина⁸, Т.В.Чуприянова¹², Г.Г.Чухуа⁸, А.И.Шемякина¹³, Е.В.Шикина¹⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²БУ «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, Сургут, ул. Энергетиков, д. 14;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы. 121614, Россия, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 51;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы. 143423, Россия, Московская обл., пос. Истра, д. 27, стр. 1–26;

⁵БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40;

⁶ГБУЗ «Городская поликлиника №218» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127642, Россия, Москва, пр. Шокальского, д. 8;

⁷ГБУЗ МО «Электростальская центральная городская больница». 144000, Россия, Московская обл., Электросталь, ул. Пушкина, д. 3;

⁸ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан. 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1;

¹⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32;

¹¹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер». 302020, Россия, Орел, пер. Ипподромный, д. 2;

¹²ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер». 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 15;

¹³ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница». 142400, Россия, Московская обл., Ногинск, Комсомольская ул., д. 59;

¹⁴ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер». 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

✉artamonovae@mail.ru

По данным рандомизированных исследований II и III фазы, поддерживающая терапия ингибитором PARP олапарибом после достигнутого на платиносодержащей химиотерапии (ХТ) эффекта достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного рака яичников (РЯ)/маточной трубы (РМТ). Однако проведение рандомизированных исследований связано с целым рядом ограничений, включая строго отобранную популяцию пациенток, подтвержденный объективный ответ на последнюю линию ХТ, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний и первично-множественных опухолей (что нередко встречается при мутациях *BRCA*), поэтому такие результаты не всегда согласуются с данными реальной клинической практики.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость поддерживающей терапии олапарибом в российской популяции пациенток с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены 30 больных с платиночувствительными рецидивами РЯ/РМТ в возрасте 39–68 лет (медиана 55 лет), которые получали поддерживающую терапию олапарибом 400 мг 2 раза в день в капсулах в условиях рутинной клинической практики. У 80% пациенток РЯ/РМТ был единственным злокачественным новообразованием, у 20% выявлены первично-множественные опухоли, а РЯ был метакронным. В большинстве случаев выявлена низкодифференцированная серозная аденокарцинома (43,3%) или серозная аденокарцинома неутонченной дифференцировки (33,3%). У всех пациенток были выявлены мутации *BRCA1/2*: герминальные мутации *gBRCA1* – 86,6%, соматические мутации *sBRCA1* – 6,7% и герминальные мутации *gBRCA2* – 6,7%. Ранее пациенткам было проведено от 2 до 11 (медиана 2) линий ХТ. Перед назначением олапариба комбинацию таксана с производными платины (± бевацизумаб) получали 90% (27/30) больных, монотерапию производными платины – 10% (3/30), полный ответ был зарегистрирован в 43,3% наблюдений, частичный – в 36,7%, еще у 20% больных отмечена положительная динамика в рамках стабилизации.

Результаты. Эффективность и переносимость поддерживающей терапии олапарибом оценены у всех 30 пациенток. При медиане наблюдения 10,5 мес (от 2+ до 37+ мес) медиана ВБП не достигнута, 1-летняя ВБП составляет 89±7%, различий в ВБП в зависимости от ответа на 2-ю линию ХТ не выявлено. В группе больных с проявлениями болезни (частичный ответ или ста-

билизация на предшествующей ХТ) олапариб обеспечил 23,5% объективных ответов. Максимальная продолжительность приема препарата составляет 37+ мес. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 30% пациенток, отмечены лейкопения 1 и 2-й степени (по 3,3%), анемия 2 и 3-й степени (по 3,3%) и тромбоцитопения 1 и 2-й степени (по 3,3%), кроме того, зарегистрировано по 1 (3,3%) случаю стоматита 2-й степени, кожной токсичности 2-й степени и нефротоксичности 2-й степени. Таким образом, подавляющее большинство НЯ было 1–2-й степени, анемия 3-й степени развилась только у 1 (3,3%) пациентки. Редукцию дозы олапариба из-за НЯ потребовалось выполнить у 2 (6,7%) больных, случаев отмены препарата из-за токсичности не зарегистрировано.

Заключение. Олапариб является новой высокоэффективной опцией поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCА*-ассоциированного РЯ/РМТ после завершения этапа платиносодержащей ХТ. Полученные данные по безопасности позволяют рекомендовать препарат для широкого использования в амбулаторном режиме в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: рак яичников, олапариб, real world experience.

Для цитирования: Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Снеговой А.В. и др. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCА*-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 19–25. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25

Clinical Trial

Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of *BRCА* mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients

E.V.Artamonova^{✉1}, E.I.Kovalenko¹, A.V.Snegovoy¹, A.A.Aksarin², T.A.Anciferova³, A.V.Belonogov⁴, E.V.Bilan⁵, S.N.Bilenko⁶, I.M.Varvus⁶, E.A.Gorkovenko⁷, R.F.Enikeev⁸, A.M.Ermolaeva⁹, L.V.Kramskaya¹⁰, I.B.Kononenko¹, A.P.Pechenny¹¹, S.Z.Safina⁸, T.V.Chupriyanova¹², G.G.Chuhua⁸, A.I.Shemyakina¹³, E.V.Shikina¹⁴

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²Surgut District Clinical Hospital. 628408, Russian Federation, Surgut, ul. Energetikov, d. 14;

³City Polyclinic №195 of the Department of Health of Moscow. 121614, Russian Federation, Moscow, ul. Krylatskie holmy, d. 51;

⁴Moscow City Oncological Hospital №62 of the Department of Health of Moscow. 143423, Russian Federation, Moscow obl., pos. Istra, d. 27, str. 1–26;

⁵District Clinical Hospital. 628012, Russian Federation, Khanty-Mansiysk, ul. Kalinina, d. 40;

⁶City Polyclinic №218 of the Department of Health of Moscow. 127642, Russian Federation, Moscow, pr. Shokalskogo, d. 8;

⁷Elektrostal City Clinical Hospital. 144000, Russian Federation, Moscow obl., Elektrostal, ul. Pushkina, d. 3;

⁸Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 420029, Russian Federation, Kazan, ul. Sibirskiy trakt, d. 29;

⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary. 603093, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Delovaia, d. 11/1;

¹⁰D.D.Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32;

¹¹Orel Oncologic Dispensary. 302020, Russian Federation, Orel, per. Ippodromnii, d. 2;

¹²Perm Regional Oncologic Dispensary. 614066, Russian Federation, Perm, ul. Baumana, d. 15;

¹³Noginsk Central District Hospital. 142400, Russian Federation, Moscow obl., Noginsk, Komsomolskaia ul., d. 59;

¹⁴Moscow Regional Clinical Oncologic Dispensary. 143900, Russian Federation, Moscow obl., Balashiha, ul. Karbysheva, d. 6

✉artamonovae@mail.ru

Abstract

Background and aims. There is no data on olaparib efficacy and safety in Russian routine clinical practice.

Methods. We analysed the 30 consecutive patients who received maintenance olaparib treatment for platinum-sensitive relapse (PSR) of ovarian or fallopian tube cancer in Russian Cancer Centers. Patients were prescribed olaparib capsules 400 mg twice daily. Radiographic assessments were done every 8 weeks.

Patient characteristics. Age median 55 (range 39–68); 26 (86,6%) patients had *gBRCА1*, 2 (6,6%) patients had *sBRCА1*, 2 (6,6%) patients had *gBRCА2*. Number of relapse: median 1 (range 1–10), number of lines of chemotherapy: median 2 (range 2–11). Last regimen of chemotherapy: taxane + platinum (± bevacizumab) 90% (27/30), platinum monotherapy 10% (3/30). Best response to the last chemotherapy complete response 43,3% (13/30), partial response 36,7% (11/30), stable disease 20% (6/30).

Results. Median follow-up in 13 CR patients was 12 mos. 1 CR patient progressed after 9 mos of maintenance olaparib. Median follow-up in 11 PR patients was 7 mos. 3 PR patients achieved CR on olaparib. 1 PR patient progressed after 6 mos of olaparib maintenance. Median follow-up in SD patients was 12 mos. 1 SD patient achieved PR on olaparib, there were no progressions. 10 (30%) patients had adverse events (AEs). 1 patient had grade 3 AE and 2 patients had AEs leading to dose reduction. There were no grade 4 AEs.

Conclusions. Olaparib is safe and effective maintenance treatment of PSR ovarian cancer in routine clinical settings.

Key words: ovarian cancer, olaparib, real world experience.

For citation: Artamonova E.V., Kovalenko E.I., Snegovoy A.V. et al. Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of *BRCА* mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 19–25. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 8-е место в структуре заболеваемости и 7-е место в структуре смертности от злокаче-

ственных новообразований (ЗНО) у женщин [1]. В мире ежегодно этот диагноз ставится 225 500 пациенткам, и более 140 200 ежегодно погибают. В России по заболеваемости и

смертности РЯ занимает в последние годы 8 и 7-е места соответственно [2]; за последние 10 лет прирост «грубого» показателя заболеваемости составил 8,11%, а 5-летняя выживаемость не превышает 35–46%. Такие низкие результаты связаны с исходным выявлением болезни уже в распространенных стадиях (по разным данным, 65–75% новых случаев РЯ относятся к III–IV стадии), а также с высокой частотой развития рецидивов заболевания, которые выявляются у 70% пациентов в первые 3 года после окончания первичного лечения.

Среди всех случаев РЯ 10–15% и до 50% случаев низкодифференцированного серозного РЯ ассоциированы с различными функциональными нарушениями генов *BRCA1* и *BRCA2*, которые в нормальных клетках обеспечивают репарацию двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Эти нарушения включают как герминальные или соматические мутации, так и различные эпигенетические изменения в генах *BRCA1* или *BRCA2*, а также других генах системы гомологичной рекомбинации [3–5]. По данным M.Daniels и соавт. [6], частота выявления герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичников составляет около 20%, еще у 7% пациенток обнаруживаются соматические мутации. Наиболее частой герминальной мутацией *BRCA1* в России является 5382insC (до 68%) [7], значительно реже встречаются 4153delA, 2080delA, 3819delG, 300T>G, 185delAG и др. [5].

Поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимеразы (PARP) представляют собой большое семейство многофункциональных ферментов, наиболее изученным из которых является PARP1. Он играет ключевую роль в восстановлении одноцепочечных разрывов ДНК, обеспечивая репарацию разрушенной ДНК путем эксцизии азотистых оснований. Ингибиторы PARP блокируют активность этого фермента и таким образом нарушают процесс восстановления ДНК, что приводит к накоплению двухцепочечных разрывов с последующей индукцией «синтетической летальности». Доклинические исследования показали: опухолевые клетки с мутациями *BRCA* значительно (до 1 тыс. раз) более чувствительны к препаратам данного класса по сравнению с опухолями без мутаций *BRCA* [8–12].

Олапариб является первым ингибитором PARP, одобренным для клинического применения в качестве поддерживающей терапии при платиночувствительных рецидивах РЯ после ответа на платиносодержащую терапию. Основанием для ускоренного одобрения препарата стали результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования II фазы (исследование 19) [13–16]. В это исследование были включены 265 пациенток с платиночувствительными рецидивами серозного РЯ, которые получили 2 и более линии платиносодержащей химиотерапии (ХТ) и полностью или частично ответили на последний режим лечения; соматические или герминальные мутации *BRCA* были обнаружены у 136 из 265, в остальных случаях выявлен дикий тип *BRCA1/2*. Больные рандомизировались в группу поддерживающей терапии олапарибом (n=136) или плацебо (n=129), первичной целью исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичной – общая выживаемость (ОВ).

По данным исследования 19, во всей популяции олапариб достоверно увеличил ВБП по сравнению с плацебо: медианы ВБП составили 8,4 мес против 4,8 мес, отношение риска (ОР) 0,35, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,49; $p < 0,001$. Максимальный выигрыш от поддерживающей терапии олапарибом получили пациентки с мутациями *BRCA1/2*: медиана ВБП в этой группе достигла 11,2 мес, тогда как при приеме плацебо медиана ВБП пациенток с *BRCAm* соответствовала общей популяции (4,3 мес, ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,31; $p < 0,0001$). Обновленный анализ ОВ, представленный в 2016 г. при 77% зрелости результатов, продемонстрировал определенные преимущества поддерживающей терапии олапарибом: для всей популяции больных с платиночувствительным рецидивом РЯ медианы ОВ составили 29,8 мес против 27,8 мес (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,96), $p = 0,025$. Однако в статистической гипотезе исследования исходно было определено, что для подтверждения достоверности полученных различий в ОВ требуется достижение

значения $p < 0,0095$, таким образом, формально полученные различия в ОВ не являются достоверными. В группе пациенток с мутациями *BRCA* поддерживающая терапия олапарибом также увеличила ОВ по сравнению с плацебо: медианы ОВ составили 34,9 мес против 30,2 мес (ОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,94; $p = 0,025$), тогда как значимых различий в ОВ у пациенток с диким типом *BRCA* не зарегистрировано (ОР 0,83; 95% ДИ 0,55–1,24; $p = 0,37$). Основными видами токсичности 3-й и более степени были слабость (8% против 3%) и анемия (6% против 1%) для олапариба и плацебо соответственно. Необходимо отметить, что на сегодняшний момент 15% (11/74) пациенток с мутациями *BRCA* получают поддерживающую терапию олапарибом 5 лет и более.

Кроме того, в 2017 г. были представлены первые результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21 по поддерживающей терапии олапарибом у больных с платиночувствительными рецидивами РЯ с мутациями *BRCA1/2*, которые получили не менее 2 линий предшествующей ХТ [17]. В исследовании, зарегистрированное в ClinicalTrials.gov под номером NCT01874353, включены 295 больных со статусом ECOG 0–1, с серозным или эндометриоидным РЯ, первичным перитонеальным раком или раком маточной трубы (ПМТ). Во время рандомизации (2:1) выполняли стратификацию по ответу на предшествующую терапию с платиной (полный или частичный) и продолжительность свободного от платины интервала (6–12 мес против 12 мес и более). Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователей.

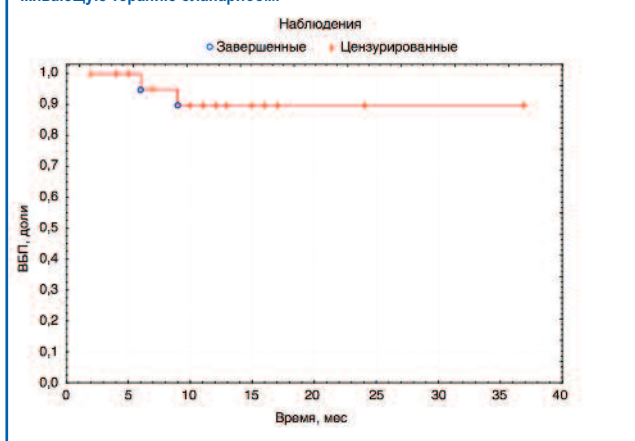
По данным исследования III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21, поддерживающая терапия олапарибом достоверно (более чем в 3 раза) увеличила ВБП по сравнению с плацебо: медианы ВБП составили 19,1 мес против 5,5 мес соответственно (ОР 0,30; 95% ДИ 0,22–0,41), $p < 0,0001$. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3-й и более степени тяжести в группах олапариба и плацебо были анемия (19% против 2%), усталость или астения (4% против 2%) и нейтропения (5% против 4%). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 18% пациенток в группе олапариба и у 8% пациенток в группе плацебо. Наиболее распространенными серьезными побочными эффектами в группе олапариба были анемия (4%), боль в животе (2%) и кишечная непроходимость (2%), в группе плацебо – запор (2%) и кишечная непроходимость (2%). У одной пациентки, получавшей олапариб, развился острый миелолейкоз.

Таким образом, исследование III фазы полностью подтвердило полученные ранее (в исследовании II фазы) данные для когорты с *BRCA*-ассоциированным РЯ и убедительно показало, что пациентки с мутациями *BRCA1* и 2 имеют существенный выигрыш от проведения поддерживающей терапии олапарибом. Необходимо отметить, что олапариб был одобрен для клинического применения и начал использоваться в ежедневной клинической практике уже по результатам исследования II фазы.

Одной из общих проблем рандомизированных исследований является достаточно строгий отбор пациентов с исключением случаев с первично-множественными ЗНО (а, например, герминальные мутации *BRCA* связаны с высоким риском возникновения не только РЯ, но и рака молочной железы – РМЖ) или с серьезной сопутствующей патологией (как правило, допускается только статус ECOG 0–1), что нередко встречается в рутинной практике. Кроме того, многоцентровые международные клинические исследования представляют, в основном, усредненные результаты для всей когорты испытуемых, и эти данные не всегда сопоставимы с результатами, полученными в конкретной стране (популяции). Именно поэтому в настоящее время в мире все шире проводятся наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость препарата в конкретной неотобранной популяции пациентов. Еще одной проблемой при назначении олапариба могут стать пациентки с положительной динамикой опухолевого процесса, которая, однако, «не дотягивает» до частичного ответа и является минимальной регрессией (т.е. формально должна расцениваться как стабилизация).

Таблица 1. Характеристика больных с платиночувствительными рецидивами РЯ/РМТ, получавших поддерживающую терапию олапарибом		
Характеристики	абс.	%
Возраст: медиана (min–max), средний, лет	55 (39–68), 52,4±7,17	
Диагноз:	30	100
РЯ	29	96,7
РМТ	1	3,3
РЯ/РМТ как единственное ЗНО	24	80
Первично-множественные ЗНО (метахронный РЯ)	6	20
Гистология	30	100
Низкодифференцированная серозная аденокарцинома	13	43,3
Умеренно дифференцированная серозная папиллярная аденокарцинома	3	10
Высокодифференцированная серозная аденокарцинома	1	3,3
Серозная аденокарцинома неуточненной дифференцировки	10	33,3
Низкодифференцированная муцинозная цистаденокарцинома	1	3,3
Светлоклеточная аденокарцинома	1	3,3
Умеренно дифференцированная аденокарцинома маточной трубы	1	3,3
Тип мутации	30	100
Герминальная <i>gBRCA1</i>	26	86,6
Соматическая <i>sBRCA1</i>	2	6,6
Герминальная <i>gBRCA2</i>	2	6,6
Всего	30	100

Рис. 1. ВБП больных *BRCA*-ассоциированным РЯ/РМТ, получающих поддерживающую терапию олапарибом.



В нашей работе представлены первые результаты наблюдательного исследования по оценке эффективности и переносимости поддерживающей терапии олапарибом в российской популяции пациенток с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены 30 больных с платиночувствительными рецидивами РЯ (n=29, 96,7%) и РМТ (n=1, 3,3%) в возрасте 39–68 лет (средний возраст 52,4±7,17 года, медиана 55 лет), которые получали поддерживающую терапию олапарибом в условиях ежедневной клинической практики.

У 24 из 30 пациенток РЯ/РМТ был единственным (первым) ЗНО, у 6 (20%) из 30 пациенток выявлены первично-множественные ЗНО, а РЯ был метахронным:

- в 5 случаях ранее был диагностирован РМЖ, всем пациенткам проведено радикальное лечение, на момент выявления РЯ они наблюдались без прогрессирования/проявлений РМЖ;
- еще у 1 пациентки в анамнезе были метахронные раки правой и левой молочной железы, а также рак поджелудочной железы, диагностированный после 4-го рецидива

РЯ (по поводу всех этих ЗНО пациентке было проведено радикальное лечение, на момент включения в наблюдательную программу по поводу РЯ прогрессирования РМЖ и рака поджелудочной железы не выявлено).

Распределение пациенток по гистологическому строению опухоли представлено в табл. 1, в большинстве случаев выявлена низкодифференцированная серозная аденокарцинома (43,3%) или серозная аденокарцинома неуточненной дифференцировки (33,3%), реже выявлялась умеренно дифференцированная серозная папиллярная аденокарцинома (10%), остальные варианты представлены по 1 случаю.

Результаты определения мутаций *BRCA1/2* представлены в табл. 1. У большинства пациенток (86,6%) выявлены герминальные мутации *gBRCA1*, по 2 случая составили соматические мутации *sBRCA1* и герминальные мутации *gBRCA2*. Тип герминальной мутации *BRCA1* известен у 12 больных, в подавляющем большинстве случаев выявлена 5382insC (8/12 – 58,3%), другие мутации (4153delA, миссенс-мутация Q356R, 185delAG и C4357+1GA) составили по 1 наблюдению.

Все 30 пациенток имели платиночувствительный рецидив *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ, перед включением в исследование получали платиносодержащую ХТ и ответили (полностью, частично или минимально) на лечение. Ранее пациенткам было проведено от 2 до 11 линий ХТ (медиана числа линий – 2), каждая больная получила от 8 до 56 курсов лечения (медиана числа ранее полученных курсов – 12, в среднем – 17), таким образом, контингент включенных в исследование пациенток можно определить как интенсивно предлеченный. Олапариб назначался в качестве поддерживающей терапии после проведения ХТ по поводу 1–10-го рецидива РЯ/РМТ (медиана количества рецидивов – 1).

Последняя перед назначением олапариба линия терапии в большинстве случаев проводилась по схеме паклитаксел + карбоплатин (56,7%), значительно реже использовался режим доцетаксел + карбоплатин (13,3%), гемцитабин + карбоплатин (6,7%), паклитаксел + цисплатин (6,7%), доцетаксел + цисплатин (3,3%), карбоплатин или цисплатин в монорежиме (6,7 и 3,3% соответственно), а также тройная комбинация паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (3,3%). В целом перед назначением олапариба комбинацию таксана с производным платины (± бевацизумаб) получали 90% (27/30) пациенток, монотерапию производными платины – 10% (3/30).

Таблица 2. Характеристика предшествующего лечения больных с платиночувствительными рецидивами РЯ/РМТ, получавших поддерживающую терапию олапарибом

Характеристики	абс.	%
Число предшествующих линий ХТ (от 2 до 11, медиана – 2)		
2	22	73,3
3	2	6,7
4	1	3,3
≥5	5	16,7
Режимы последней (перед назначением олапариба) линии ХТ		
Паклитаксел + карбоплатин	17	56,7
Доцетаксел + карбоплатин	4	13,3
Гемцитабин + карбоплатин	2	6,7
Паклитаксел + цисплатин	2	6,7
Доцетаксел + цисплатин	1	3,3
Карбоплатин	2	6,7
Цисплатин	1	3,3
Паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	1	3,3
Эффективность последней (перед назначением олапариба) линии ХТ		
Полный ответ	13	43,3
Частичный ответ	11	36,7
Положительная динамика в рамках стабилизации	6	20
Всего	30	100

Эффективность последней линии ХТ была оценена во всех случаях, полный ответ зарегистрирован в 43,3% наблюдений, частичный – в 36,7%. Еще у 20% больных отмечена положительная динамика, которая формально укладывалась в рамки минимальной регрессии и, соответственно, была классифицирована как стабилизация. Данные по характеру и эффективности предшествующей терапии представлены в табл. 2.

Режим лечения: олапариб в качестве поддерживающей терапии назначали в стандартной дозировке – по 400 мг 2 раза в сутки в капсулах ежедневно постоянно. Лечение продолжали до прогрессирования болезни/непереносимой токсичности. Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандартами [18], оценка эффективности – каждые 2 цикла согласно критериям RECIST v.1.1 [19].

ВВП болезни определялась как интервал времени от момента начала поддерживающей терапии олапарибом до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

ОВ определялась как интервал времени от момента начала поддерживающей терапии олапарибом до регистрации смерти пациентки от любой причины (на данный момент все включенные в исследование пациентки живы).

Результаты

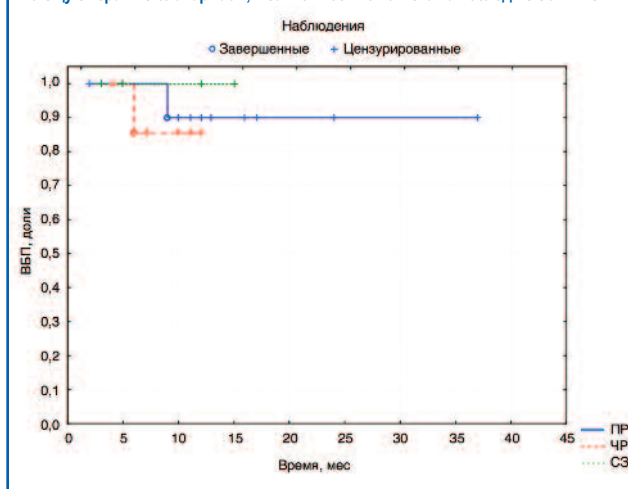
Оценка эффективности

Эффективность лечения оценена у всех 30 пациенток и включала оценку как непосредственной эффективности (объективный ответ), так и ВДП.

На момент начала поддерживающей терапии олапарибом полный ответ был зарегистрирован у 43,3% (13/30) больных, при медиане наблюдения 12 мес (от 2 до 37+ мес, в среднем 14±9,7 мес) медиана ВВП в этой группе не достигнута, прогрессирование зарегистрировано у 1 пациентки с 6-м рецидивом РЯ и неблагоприятным гистологическим вариантом опухоли (светлоклеточная аденокарцинома) через 9 мес от начала поддерживающей терапии.

Частичные ответы на последнюю линию ХТ были отмечены у 36,7% (11/30) больных. Очень важно, что на терапии олапарибом в этой группе были зарегистрированы 3 полные регрессии опухоли. При медиане наблюдения 7 мес (от 4 до 12+ мес, в среднем 7,7±3,29 мес) медиана ВВП также не достигнута, прогрессирование выявлено в 1 случае через 6 мес от начала поддерживающей терапии.

Рис. 2. ВВП больных BRCA-ассоциированным РЯ/РМТ, получающих поддерживающую терапию олапарибом, в зависимости от ответа на последнюю линию ХТ.



Стабилизация процесса перед началом поддерживающей терапии олапарибом была зарегистрирована у 20% (6/10) больных. При медиане наблюдения 12 мес (от 3 до 17+ мес, в среднем 10,5±5,75 мес) случаев прогрессирования в этой группе не отмечено, у 1 пациентки на лечении олапарибом развился частичный ответ.

Таким образом, у 17 пациенток с проявлениями заболевания на момент начала приема олапариба мы оценили непосредственную эффективность лечения. Частота объективного ответа составила 23,5% (4/17), включая 3 полные и 1 частичную регрессию.

ВВП для всей группы включенных в исследование пациенток (n=30) представлена на рис. 1. При медиане времени наблюдения 10,5 мес (от 2 до 37+ мес) медиана ВВП не достигнута, 1-летняя ВВП составляет 89±7%.

ВВП больных BRCA-ассоциированным РЯ/РМТ, получающих поддерживающую терапию олапарибом, в зависимости от ответа на последнюю линию ХТ представлена на рис. 2. Существенных различий в эффективности поддерживающей терапии олапарибом между группами полного, частичного ответа или стабилизации не выявлено.

Оценка переносимости

Переносимость поддерживающей терапии олапарибом оценена у всех 30 пациенток, НЯ любой степени отмечены в 30,0% случаев (табл. 3). Наиболее частыми НЯ были лейкопения 1–2-й степени (6,7%), анемия (любой степени – 6,7%) и тромбоцитопения 1–2-й степени (6,7%), кроме того, зарегистрировано по одному случаю стоматита, кожной токсичности и нефротоксичности. Подавляющее большинство НЯ были 1–2-й степени, анемия 3-й степени развилась только у 1 (3,3%) пациентки и послужила причиной редукции дозы олапариба с 800 до 400 мг/сут. Еще у 1 пациентки на фоне исходного повышения уровня креатинина 1-й степени после предшествующей ХТ с цисплатином при стандартном дозовом режиме олапариба отмечено развитие нефротоксичности 2-й степени со снижением уровня клиренса креатинина до 46 мл/мин. После редукции дозы олапариба до 400 мг/сут показатели функции почек восстановились, пациентка продолжает получать олапариб и сохраняет достигнутый на предшествующей ХТ полный ответ.

Таким образом, редукция дозы олапариба в связи с НЯ выполнена у 2/30 (6,7%) больных, случаев прекращения терапии из-за токсичности или серьезных НЯ не было. В целом мы должны отметить очень хорошую переносимость препарата в широкой российской популяции пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ/РМТ.

Обсуждение

Несмотря на то, что представленные в публикации данные являются первым анализом, мы уже можем провести некоторые параллели с результатами международных клинических исследований. По общим характеристикам (возраст, локализация первичной опухоли, соотношение герминальных/соматических мутаций) популяция пациенток в нашем исследовании была похожа на популяцию в исследованиях 19 (подгруппа с мутациями *BRCA*) и SOLO2/ENGOT-Ov21. Однако в международных исследованиях включали только больных с объективным ответом на последнюю линию ХТ (100%), тогда как в нашем исследовании таких случаев было 80%, а в 20% наблюдений отмечалась стабилизация процесса. Несмотря на это, первые результаты нашего исследования оказались очень обнадеживающими: при медиане наблюдения 10,5 мес медиана ВБП не достигнута, 1-летняя ВБП достигает 89±7%, тогда как в исследовании 19 (ретроспективный анализ подгруппы с мутациями *BRCA*) медиана ВБП составила 11,2 мес и, соответственно, 1-летняя ВБП была менее 50% [13]. С другой стороны, в исследовании III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21, которое включало только пациенток с мутациями *BRCA* (и, соответственно, представленный анализ был проспективным), медиана ВБП на поддерживающей терапии олапарибом была значительно выше и достигла 19,1 мес [16]. В любом случае наши данные по ВБП являются пока незрелыми и требуют дальнейших наблюдений и анализа.

При оценке токсичности мы должны отметить значительно лучшую переносимость олапариба в неотобранной популяции российских пациенток в условиях реальной клинической практики (табл. 4). Так, в нашей когорте лю-

Таблица 3. НЯ на поддерживающей терапии олапарибом у больных с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ

НЯ	абс.	%
Лейкопения 1–2-й степени	2	6,7
Анемия 2-й степени	1	3,3
Анемия 3-й степени	1	3,3
Тромбоцитопения 1–2-й степени	2	6,7
Стоматит 2-й степени	1	3,3
Кожная токсичность 2-й степени	1	3,3
Нефротоксичность 2-й степени	1	3,3
Всего случаев НЯ	9	30,0
Всего больных	30	100

бое НЯ отмечено у 30% пациенток, а частота НЯ 3-й степени составила только 3,3% (это был единственный случай анемии 3-й степени), тогда как в исследованиях 19 (подгруппа с мутациями *BRCA*) [13] и SOLO2/ENGOT-Ov21 [16] частота и степень тяжести НЯ была более значительной. В когорте с мутациями *BRCA* из исследования 19 общая частота НЯ была в 3 раза выше, чем отмечено нами, и достигала 97%, анемия 3-й степени и выше отмечена у 5% пациенток, нейтропения 3-й степени и выше – 4%, утомляемость 3-й степени и выше – 7% [13]. Так как переносимость олапариба не зависит от мутации *BRCA*, мы привели данные по редукции дозы олапариба или прекращению терапии вследствие НЯ для всей группы, получавшей препарат в исследовании 19 (и *BRCAm*, и *BRCAwt*, n=136): частота редукции дозы достигла 25% против 6,7% в нашей популяции, прекращение терапии из-за токсичности – 6% против 0% соответственно. В рандомизированном исследовании SOLO2/ENGOT-Ov21 частота НЯ была также более значительной, чем в нашей когорте: анемия 3-й степени и выше зарегистрирована в 19% случаев, нейтропения 3-й степени и выше – 5%, утомляемость/астения 3-й степени и выше – 4% (см. табл. 4) [16]. Интересно также, что в нашем наблюдательном исследовании не отмечено ни одного случая значимой утомляемости или астении.

Заключение

Появление нового высокоэффективного препарата, расширяющего арсенал доступных лечебных опций, всегда является очень важным событием, однако требует от онколога, работающего непосредственно «у постели больного», не только знания литературных данных, но и их переработки и адаптации к условиям реальной клинической практики. С этих позиций проведение наблюдательного исследования может предоставить неоценимые по важности сведения для клинициста. Особенно важны такие данные для назначения пероральных препаратов, к которым относится олапариб. С одной стороны, благодаря своей пероральной форме и амбулаторному применению, препарат существенно снижает нагрузку на врача и пациента и позволяет по-

Таблица 4. Сравнительный анализ НЯ на поддерживающей терапии олапарибом у больных с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ (%)

Показатель/степень	Наблюдательное исследование в российской популяции (<i>BRCAm</i>), олапариб, капсулы (n=30)	Исследование 19, подгруппа олапариба (<i>BRCAm</i> и <i>BRCAwt</i>), олапариб, капсулы (n=74) [13]	Исследование SOLO2/ENGOT-Ov21 (<i>BRCAm</i>), олапариб, таблетки (n=195) [16]
Любое НЯ	30	97	98,5
Любое НЯ ≥3-й степени	3,3	22*	36,9
Серьезное НЯ	0	9	18
Анемия ≥3-й степени	3,3	5	19
Астения ≥3-й степени	0	7	4
Нейтропения ≥3-й степени	0	4	5
Редукция дозы из-за НЯ	6,7	25*	25,1
Прекращение терапии из-за НЯ	0	6*	10,8

*Анализ для всей группы, получавшей олапариб (*BRCAm* и *BRCAwt*, n=136) [16].

следнему вести обычный образ жизни без ограничений, накладываемых регулярными госпитализациями и необходимостью внутривенного введения цитостатиков. С другой стороны, это несколько усложняет задачу отслеживания побочных реакций и требует высокой информированности не только врача, но и больного, а также обеспечения эффективного мониторинга возможных НЯ.

Как показало наше наблюдательное исследование, проведенное в российской популяции пациенток в условиях реальной клинической практики, при медиане наблюдения на момент первого анализа 10,5 мес (от 2 до 37+ мес) медиана ВВП не была достигнута. В группе больных с проявлениями болезни (частичный ответ или стабилизация на последней

линии ХТ) олапариб обеспечил 23,5% объективных ответов, максимальная продолжительность приема препарата составила 37+ мес. Частота развития НЯ была низкой, подавляющее большинство (96,7%) относилось к 1–2-й степени, случаев прекращения терапии в связи с токсичностью не зарегистрировано.

Таким образом, олапариб является новой высокоэффективной опцией поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированного РЯ/РМТ после завершения этапа платиносодержащей ХТ. Полученные данные по безопасности позволяют рекомендовать препарат для широкого использования в амбулаторном режиме в рутинной клинической практике.

Литература/References

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of Cancer Information (6/3/2011); p.3–7.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2017. / *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost)*. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoj. M., 2017. [in Russian]
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. Любченко ЛН, Бартенева ЕИ, Абрамов И.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013; 2: 53–61. / *Lyubchenko LN, Barteneva EI, Abramov IS. i dr. Nasledstvennyy rak molochnoj zhelezy i yaichnikov. Zlokachestvennyye opuboli*. 2013; 2: 53–61. [in Russian]
6. 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.
7. Hamel N et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 (3): 300–6.
8. Patel JN. Differences in pharmacology, toxicities key to clinical use of PARP inhibitors. *HemOnc Today*, March 10, 2018.
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. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434: 913–7.
11. Evers B, Drost R, Schut E et al. Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3916–25.
12. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in tumours from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0900212
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Lederman JA, Harter Ph, Gourley Cb et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 16 (1): 1579–89.
17. Pujade-Lauraine E, Lederman JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 18 (9): 1274–84.
18. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v4.02. 2009. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
19. Tberasse P, Arbruck SG, Eisenbauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.

Сведения об авторах

- Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» E-mail: artamonovae@mail.ru
 Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Аксарин Алексей Александрович – канд. мед. наук, рук. онкологического центра БУ СОКБ
 Анциферова Татьяна Анатольевна – зав. отд-нием онкологии ГБУЗ ГП №195 ДЗМ
 Белоногов Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №1 ГБУЗ МГОБ №62
 Билан Евгений Викторович – зав. окружным онкологическим центром БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, гл. внештатный специалист-онколог ДЗ ХМАО-Югры
 Биленко Сергей Николаевич – врач-онколог ГБУЗ ГП №218 ДЗМ
 Варвус Иван Михайлович – врач-онколог ГБУЗ ГП №218 ДЗМ
 Горковенко Елена Александровна – врач-гинеколог, ГБУЗ МО «Электростальская центральная городская больница»
 Еникеев Рафаэль Фаридович – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД, Казань
 Ермолаева Алла Мстиславовна – зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ НО НОКОД
 Крамская Людмила Викторовна – зав. 3-м онкологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д.Плетнева» ОД ДЗМ
 Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Печеный Александр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог, поликлиническое отд-ние БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер»
 Сафина Суфия Зыевна – канд. мед. наук, зав. отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД, Казань
 Чуприянова Татьяна Владимировна – зам. глав. врача ГБУЗ ПК ПКОД
 Чухуа Гига Гиглаевич – врач-онколог, отд-ние химиотерапии №3 ГАУЗ РКОД, Казань
 Шемякина Алла Ивановна – врач-онкогинеколог, ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница»
 Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием дневного стационара ГБУЗ МО МООД