

Олапариб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Л.Г. Жукова¹✉, ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: lzhukova@mknc.ru
 Е.И. Хатькова¹, ORCID: 0000-0002-0259-117X, e-mail: e.khatkova@mknc.ru
 И.П. Ганьшина², ORCID: 0000-0002-0105-9376, e-mail: ganshinainna77@mail.ru
 И.В. Колядина³, ORCID: 0000-0002-1124-6802, e-mail: irinakolyadina@yandex.com
 Е.В. Лубенникова², ORCID: 0000-0001-5289-7866, e-mail: lubennikova@yandex.ru

¹ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Современные достижения в лечении злокачественных новообразований, основанные на расширении представлений о биологии опухолей, позволяют персонализировать лечение, выявить «двигатели» опухолевого роста и прогрессии у каждого конкретного пациента. В контексте рака молочной железы (PMЖ) – гетерогенной группы заболеваний выделение определенных подтипов с характерными молекулярно-биологическими, морфологическими и клиническими особенностями предоставляет возможность достоверно улучшить отдаленные результаты лечения на фоне сохранения качества жизни данной группы пациентов.

Наличие в опухоли герминальной мутации в генах BRCA1/2 (BRCAm) определяет наследственную предрасположенность, манифестацию заболевания, характерное клиническое течение и эффективность терапевтических опций, выделяя больных с диагнозом «BRCAm PMЖ» в особую подгруппу, нуждающуюся в персонализированном подходе к лечению.

Олапариб – ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) – таргетный препарат, механизм действия которого основан на остановке репарации однонитевых разрывов ДНК и, как следствие, накоплении однонитевых разрывов ДНК, часть из которых переходит в двунитевые. В условиях BRCAm такие изменения приводят к гибели опухолевых клеток. Олапариб – первый препарат группы PARP-ингибиторов, активно применяющийся при ряде нозологий, продемонстрировал свою эффективность и безопасность при терапии BRCAm PMЖ. В статье представлены данные регистрационного исследования Olympiad, а также подтверждающего его результаты исследования LUCY, по дизайну более приближенного к реальной клинической практике. В обоих исследованиях продемонстрированы перспективы применения олапариба в лечении HER2-негативного метастатического PMЖ (мPMЖ). Однако наибольший интерес представляет подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, на основании которого становится возможным выделить группы больных, потенциально наиболее выигрывающих от назначения препарата.

Ключевые слова: олапариб, BRCA, рак молочной железы, PARP-ингибитор, Olympiad, LUCY

Для цитирования: Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Ганьшина И.П., Колядина И.В., Лубенникова Е.В. Олапариб в лечении метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):22–30. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olaparib in the metastatic HER2-negative breast cancer setting

Lyudmila G. Zhukova¹✉, ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: lzhukova@mknc.ru
 Evgenia I. Khatkova¹, ORCID: 0000-0002-0259-117X, e-mail: e.khatkova@mknc.ru
 Inna P. Ganshina², ORCID: 0000-0002-0105-9376, e-mail: ganshinainna77@mail.ru
 Irina V. Kolyadina³, ORCID: 0000-0002-1124-6802, e-mail: irinakolyadina@yandex.com
 Elena V. Lubennikova², ORCID: 0000-0001-5289-7866, e-mail: lubennikova@yandex.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Understanding of cancer biology is at the cornerstone of design of new and effective treatment strategies. Identification of molecular drivers of tumor growth and progression allow identify right patient for the right treatment for personalized treatment plan optimization. Breast cancer (BC) encompasses a heterogeneous collection of neoplasms with diverse morphologies, molecular phenotypes, responses to therapy, probabilities of relapse and overall survival. Molecular and histopathological classification aims to categories tumors into subgroups to inform clinical decisions, to improve long-term treatment results and maintain the quality of life of this group of patients. Germinal mutation in the BRCA1/2 (BRCAm) genes in a tumor determines the hereditary predispo-

sition, disease manifestation, therapeutic options and clinical efficacy. Therefore, patients with BRCAm BC represent a special subgroup requiring personalized treatment approach.

Olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, is a targeted therapeutic agent that acts as inhibitor of single-strand breaks reparation, leading to their accumulation, conversion to double-strand breaks and eventually to cancer cell apoptosis. Olaparib is a first-in-class PARP-inhibitor with an outstanding antineoplastic activity known for some malignant tumors, demonstrates effectiveness and safety of therapy in BRCAm BC as well. The results of OlympiAD and LUCY trials are represented in the article. Subgroup analysis may define the patient population that would benefit from PARP inhibitors therapy.

Keywords: olaparib, BRCA, breast cancer, PARP-inhibitor, Olympiad, LUCY

For citation: Zhukova L.G., Khatkova E.I., Ganshina I.P., Kolyadina I.V., Lubennikova E.V. Olaparib in the metastatic HER-negative breast cancer setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):22–30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы – морфологически гетерогенное заболевание, объединенное одним органом происхождения. На основании гистологических и молекулярно-генетических признаков выделяют несколько видов опухолей, характеризующихся различными вариантами клинического течения и прогноза.

Наиболее агрессивное течение характерно для опухолей с тройным негативным (ТН) фенотипом. В структуре заболеваемости РМЖ на долю ТН-подтипа приходится около 10–15% случаев. Основную когорту больных этого подтипа составляют пациенты молодого возраста с опухолями высокой степени злокачественности и преимущественно висцеральным характером метастазирования. Ограниченность терапевтических опций, низкие показатели ОВ у больных ТН мРМЖ отражают необходимость в усовершенствовании подходов к лечению, выявлению драйверов опухолевого роста и метастазирования, созданию эффективных препаратов для лечения данной группы пациентов.

Наиболее распространенная группа РМЖ представлена новообразованиями с гормон-рецептор позитивным (ГР+) фенотипом: 60–80% случаев [1]. По сравнению с ТН РМЖ опухоли люминальной природы характеризуются значительно более благоприятным клиническим течением и прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 40 мес. против 20 мес. в подгруппе больных ТН РМЖ [2]. Значимо более высокие показатели ОВ при ГР+ РМЖ достигнуты благодаря успешному определению молекулярного драйвера онкогенеза – нарушения в продукции эстрогенов/прогестеронов, что позволяет эффективно применять различные варианты эндокринотерапии (ЭТ) в данном подтипе.

BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННЫЙ РМЖ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ГРУППЫ РИСКА И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ

Особую группу РМЖ составляют опухоли с наличием мутации в генах *BRCA1/2*. В интактном (немутантном) состоянии оба гена выступают в качестве супрессоров опухоли и обеспечивают целостность генома. Белковые продукты генов *BRCA1/2* репрессируют транскрипционную

функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов, в частности при половом созревании и беременности. Мутации в генах *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) приводят к повышению уровня хромосомной нестабильности в клетках, способствуя их опухолевой трансформации и в дальнейшем определяют худший прогноз заболевания [3]. Частота встречаемости *BRCA1/2m* для РМЖ относительно невысокая и составляет около 3%, увеличиваясь до 6% при ранней манифестации заболевания в возрасте до 40 лет, до 10% – в популяции евреев-ашкенази и может достигать 30% при наличии семейного анамнеза [4]. Несмотря на общую относительно невысокую распространенность, риск развития РМЖ драматически повышается у носителей *BRCA1/2m* и составляет 73% у женщин с положительным семейным анамнезом *BRCA1* РМЖ, 65% – у женщин с положительным семейным анамнезом *BRCA2* РМЖ и до 84% – у евреев-ашкенази, носителей полиморфизма с.68_69delAG *BRCA1*, независимо от семейного анамнеза [5].

Высокая патогенность нарушений *BRCA1/2* определяет строгую необходимость как можно более раннего выявления нарушений в группах риска. Группы высокого риска составляют [6]:

- женщины и мужчины с наличием семейного анамнеза онкологических заболеваний у родственников до третьей степени родства включительно,
- ранний возраст манифестации заболевания: РМЖ, диагностированный до 45 лет или второй РМЖ, диагностированный независимо от возраста,
- морфологический и гистологический подтип опухоли (при РМЖ наиболее часто *BRCA1/2m* встречаются в ТН-подтипе, билатеральность РМЖ),
- первично-множественные формы рака,
- этническая принадлежность (особенно в отношении евреев-ашкенази).

Спектр выявляемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* достаточно широк и варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Распространенность наиболее характерных для российской популяции генетических вариантов [7] (включая с.185delAG, с.4153delA, с.5382insC, с.3819delGTAAA, с.3875delGTCT, с.300T > G, с.2080delA (*BRCA1*) и с.6174delT (*BRCA2*)) среди всех вариантов *BRCA1* и *BRCA2* составляет не более 50%, в связи с чем

представляется оправданным в определенных ситуациях выполнять исследование полной кодирующей последовательности генов BRCA1 и BRCA2.

Установлено, что при ТН-фенотипе опухоли BRCAm встречается примерно в 17% случаев [8, 9], в то время как при ГР+-подтипе – только в 6% [10]. С другой стороны, 60–80% опухолей у женщин – носительниц мутаций в гене BRCA1 характеризуются тройным негативным фенотипом [11], в то время как у пациенток с герминальной мутацией в гене BRCA2 преобладающим подтипом РМЖ является люминальный HER2-негативный [12, 13]. Практически 90% случаев наследственного РМЖ у мужчин ассоциировано с герминальными мутациями в гене BRCA2 [14]. Наличие BRCAm определяет развитие рака молочной железы почти на 20 лет раньше в сравнении с общей популяцией больных РМЖ, достоверно ухудшает прогноз при РМЖ, в особенности это касается HER2-негативного мРМЖ. Медиана ОВ таких больных при мутации в гене BRCA1 составляет 27,2 мес. (95% ДИ 18,7–75,3; $p < 0,001$), в гене BRCA2 – 48,7 мес. (95% ДИ 28,9–84,5; $p = 0,08$), в то время как у больных без мутаций в генах BRCA1/2 медиана ОВ составляет 76,2 мес. (95% ДИ 64,9–94,5) [15].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННОГО РМЖ

Первые изменения в подходах к лечению BRCAm РМЖ отразились на опухолях с ТН-фенотипом. В рандомизированном клиническом исследовании фазы III – TNT, направленном на оценку эффективности и безопасности применения карбоплатина у пациентов с BRCA1/2m-распространенным ТН РМЖ (BRCA1/2m рТНРМЖ) по сравнению с доцетакселом, было показано двукратное увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) при применении карбоплатина в когорте BRCA1/2m ТН РМЖ по сравнению с доцетакселом (68 и 33% соответственно, $p = 0,01$) и достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (6,8 и 4,4 мес. соответственно, $p = 0,002$) без влияния на общую выживаемость.

Для когорты больных без мутации BRCA1/2 показатели непосредственной эффективности были выше в группе доцетаксела по сравнению с карбоплатином (ЧОО 35,6 и 25,6% соответственно, $p = 0,20$) [16].

На основании данных исследования препараты платины долгое время считались наиболее приемлемым вариантом лечения BRCAm ТН РМЖ, а различный ответ на терапию в зависимости от наличия мутации выделил BRCA1/2m РМЖ в особую группу.

В то же время для ТН РМЖ ни один режим, ни один химиопрепарат не показал достаточной эффективности и надежности, чтобы быть выделенным рекомендациями как предпочтительный.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ PARP

В здоровой клетке регулярно за счет различных процессов появляются одно- и двуцепочечные разрывы ДНК, за репарацию которых отвечают белки PARP и BRCA1/2

соответственно. При возникновении мутации в генах BRCA1/2 происходит утрата способности белков BRCA1/2 участвовать в репарации двуцепочечных разрывов ДНК [17]. На фоне продолжения функционирования PARP происходит восстановление одноцепочечных разрывов ДНК, что способствует дальнейшему росту и делению опухолевых клеток. В условиях наличия мутации BRCA1/2 блокирование PARP вызывает накопление нерепарируемых одноцепочечных разрывов ДНК, которые при прохождении вилки репликации становятся двуцепочечными. Клетка с утраченной возможностью восстановления разрывов ДНК погибает [18]. Таким образом, ингибирование функции PARP при наличии мутации в генах BRCA1/2 представляет собой эффективную мишень для индукции программируемой гибели клеток.

Молекулярно-генетические доклинические данные были успешно подтверждены множеством рандомизированных клинических исследований по изучению различных ингибиторов PARP.

ОЛАПАРИБ ДЛЯ ТЕРАПИИ BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННОГО РМЖ

Первым одобренным к применению в клинической практике препаратом данного класса стал олапариб. В декабре 2014 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food Drug Administration) анонсировало ускоренную процедуру регистрации на основании результатов рандомизированного клинического исследования фазы II, целью которого было изучить эффективность и безопасность олапариба у пациентов с диагнозом «распространенный рак яичников с нарушениями функций работы генов BRCA1/2» после прогрессирования на платиносо-держущих режимах химиотерапии [19]. Регистрация препарата состоялась совместно с регистрацией теста BRCAAnalysis CDx, позволяющего выявить таргетируемые мутации в образцах крови. Дальнейшие клинические исследования расширили применение олапариба как в BRCA1/2m-раке яичников (в качестве первой линии распространенного заболевания и поддерживающей терапии у больных BRCA1/2m-раком яичников), так и в опухолях других локализаций с диагностированной мутацией гена BRCA1/2m: раке простаты и поджелудочной железы. Иницированное в 2014 г. исследование OlympiAD было призвано оценить эффективность и безопасность применения олапариба у пациенток с метастатическим HER2-отрицательным РМЖ.

OlympiAD – рандомизированное многоцентровое международное исследование III фазы по сравнительной оценке эффективности и безопасности монотерапии олапарибом и химиотерапии по выбору врача у больных HER2-негативным метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA1/2 [20]. В исследовании приняли участие 302 пациентки с метастатическим HER2-отрицательным РМЖ с подтвержденной в 297 случаях в центральной лаборатории герминальной мутацией в генах BRCA1 или 2 (Myriad Genetics).

Все пациенты получали предшествующую химиотерапию в нео-/адывантном режиме и/или не более двух режимов по поводу уже метастатической болезни. Пациенты, которые получали платиносодержащие препараты, могли быть включены в исследование при условии отсутствия признаков платиновой резистентности. Треть пациентов ($n = 99, 32,8\%$) получали исследуемую терапию в качестве первой линии лечения по поводу метастатической болезни. Рандомизация пациентов осуществлялась в соотношении 2:1 для получения олапариба (по 300 мг 2 р/день) или химиотерапии на выбор врача (ХВВ) при соблюдении стандартных режимов дозирования (капецитабин получили 45% больных, эрибулин – 37%, винорельбин – 18%). Первичной целью исследования была заявлена выживаемость без прогрессирования на основании оценки признаков прогрессирования по критериям RECIST 1.1 независимыми экспертами.

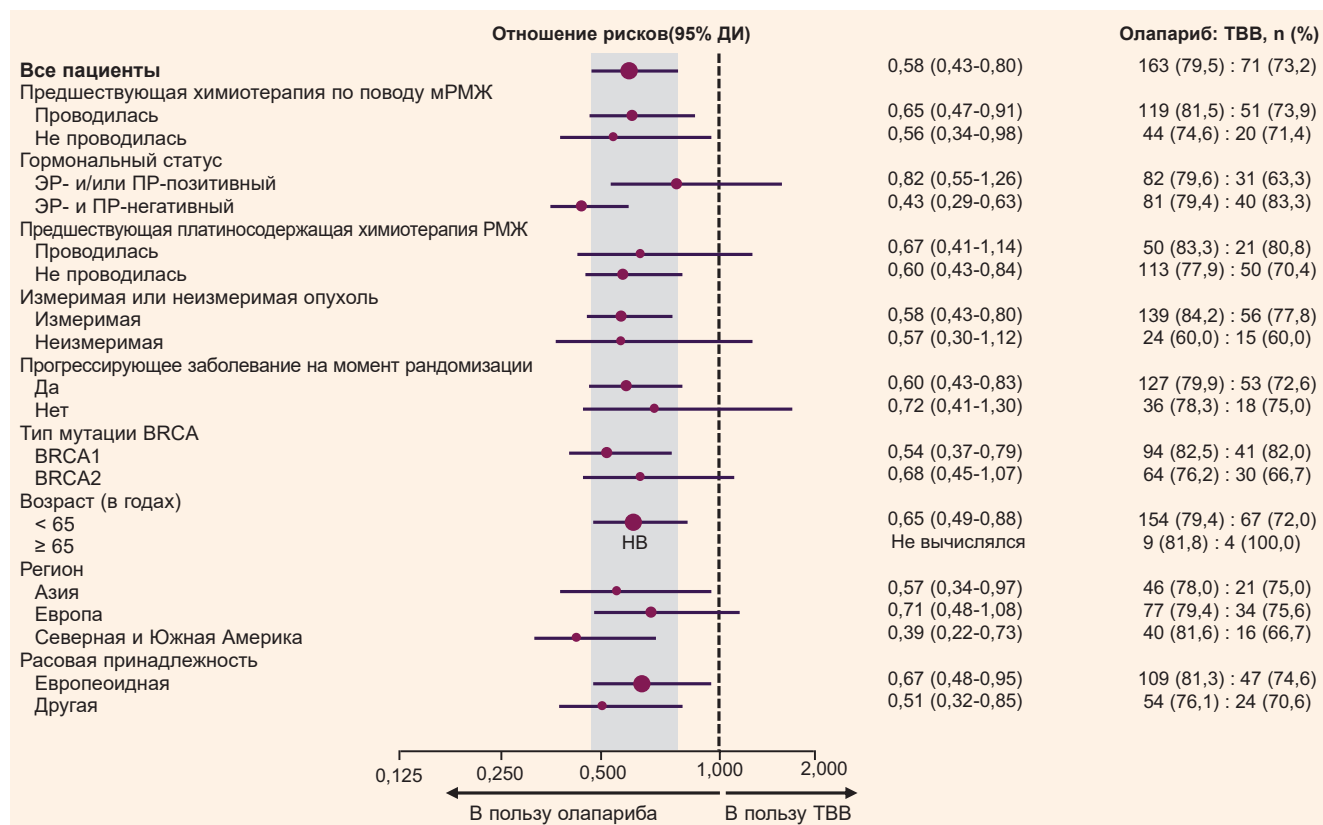
При анализе результатов исследования в первую очередь обращает на себя внимание высокая частота объективных ответов (ЧОО) в группе терапии олапарибом – 59,9%, в то время как при проведении стандартной химиотерапии – только 28,8%. Частота полных ответов составила 9% против 1,5% в группе с ХВВ. При этом медиана времени до реализации ответа была схожа в обеих группах; это наблюдение особенно актуально для группы симптомных пациентов или при быстрой прогрессии заболевания. Исследование достигло своей первичной цели: медиана выживаемости без

прогрессирования составила 7,0 мес. в группе терапии олапарибом против 4,2 мес. в группе химиотерапии ($OR = 0,58, 95\%ДИ 0,43-0,80; p = 0,0009$).

Во всех проспективно заданных подгруппах лечение олапарибом было связано с меньшим риском прогрессирования или смерти по сравнению с ХВВ (рис. 1). Так, риск прогрессирования был ниже у пациентов, получавших олапариб, по сравнению с ХВВ независимо от подтипа опухоли [20] (как при ГР+, так и при ТН РМЖ), количества линий предшествующей химиотерапии по поводу мРМЖ [13], в т. ч. и платиносодержащей [20], у больных с герминальной мутацией как BRCA1, так и BRCA2 [21]. Увеличение ВБП при применении олапариба по сравнению с ХВВ отмечено и при метастазах в легкие/по плевре, и при метастазах в печени [22]. Важным клиническим наблюдением является эффективность олапариба, в т. ч. и при метастазах в ЦНС: медиана ВБП у 18 пациентов, получавших олапариб, составила 8,3 мес., в то время как у 8 из группы ХВВ – только 2,8 мес. [22].

В группе терапии олапарибом большинство нежелательных явлений (НЯ) не превышали 2-й степени токсичности; НЯ 3-й степени возникали значительно реже – 36,6% против 50,5% при ХВВ; 4-й и 5-й степени – в 3,4 и 13,2% соответственно. Применение олапариба характеризовалось прежде всего развитием анемии (40,0%), тошноты (58%) и рвоты (32,2%), характерных для всех PARP-ингибиторов. Редукция дозы олапариба вследствие токсичности потребовалась в 25,4% случаев, и лишь в

- **Рисунок 1.** Рисунок прогрессирования или смерти в проспективно заданных подгруппах
- **Figure 1.** The risk of progression or death in prospectively defined subgroups



4,9% нежелательные явления привели к отмене терапии. При этом самой частой причиной редукции дозы олапариба стала анемия (в 13,7%). В группе ХВВ редукция дозы потребовалась в 30,8% случаев и чаще всего была обусловлена развитием ладонно-подошвенного синдрома (7,7%). Терапия в группе ХВВ из-за нежелательных явлений была прекращена у 7,7% больных [20].

Несмотря на отмеченные НЯ, высокая частота быстрых и длительных объективных ответов позволила достоверно улучшать общее состояние здоровья/качества жизни при терапии олапарибом, в то время как эти показатели в группе ХВВ снижались. Более того, анализ опросников EORTC QLQ-C30 показал, что олапариб обеспечивает клинически значимое уменьшение симптомов как общей слабости, так и боли по сравнению с ХВВ [23].

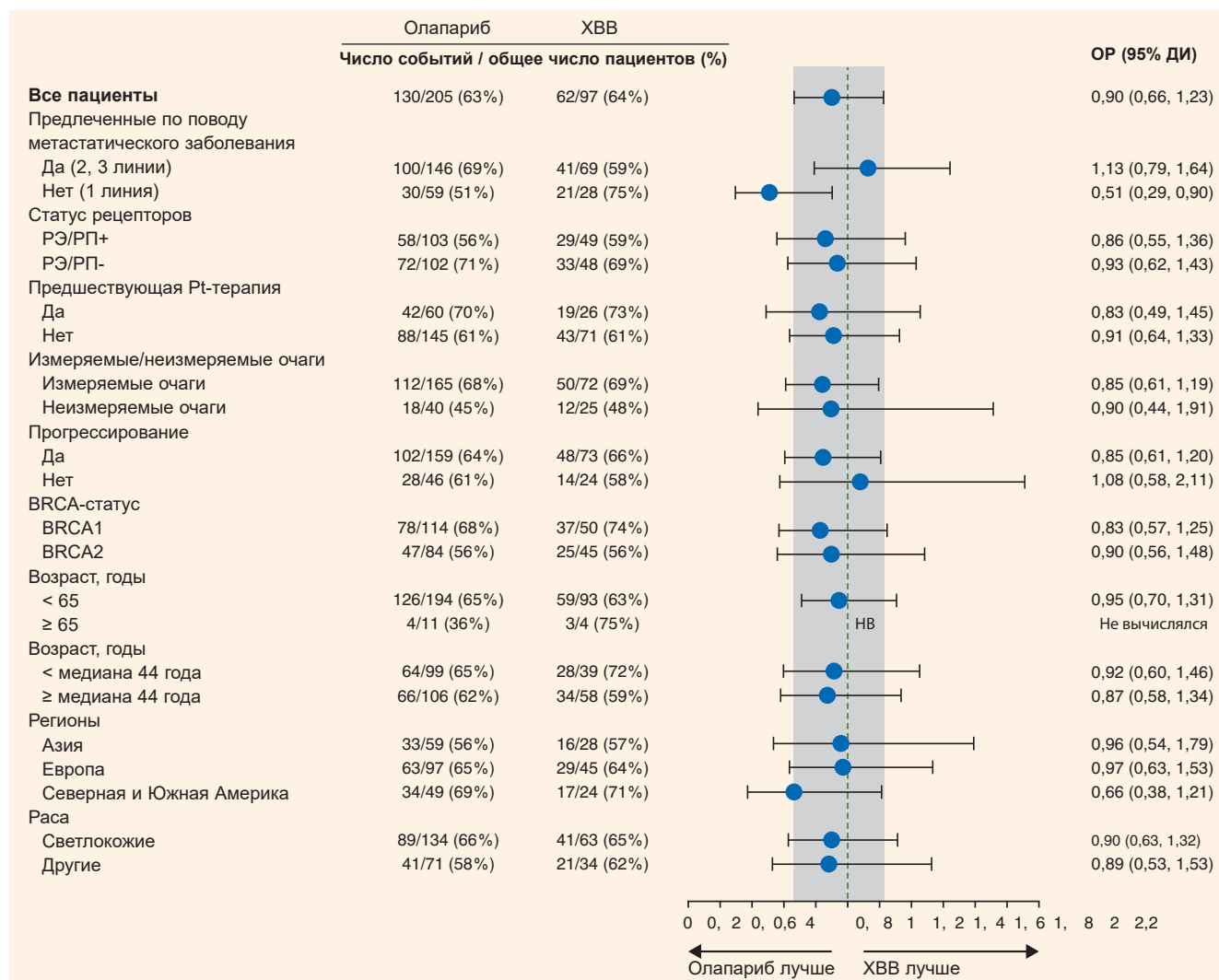
Особенного внимания заслуживает обновленный анализ данных исследования OlympiAD [24]. Наиболее зрелые данные (при достижении 192 событий) и детальный подгрупповой анализ подтвердили преимущество олапариба перед химиотерапией в некоторых клинических ситуациях (рис. 2). Медиана ОВ составила 19,3 мес.

($OR = 0,90$, 95% ДИ 0,66–1,23; $p = 0,513$) в группе с олапарибом и 17,1 мес. в группе с химиотерапией. Определенный выигрыш ОВ прослеживался во всех выделенных в исследовании подгруппах, однако наилучшие результаты наблюдались у пациентов, получивших олапариб в качестве первой линии терапии мРМЖ: медиана ОВ в этой подгруппе составила 22,6 мес. против 14,7 мес. ($OR = 0,51$, 95% ДИ 0,29–0,90; $p = 0,02$) в группе с ХВВ (рис. 3) и 18,8 мес. ($OR = 1,13$, 95% ДИ 0,79–1,64; $p = NS$) в группе предлеченных пациентов (рис. 4).

При анализе зависимости ОВ от фенотипа РМЖ был показан достоверный выигрыш в группе больных, чьи опухоли экспрессировали рецепторы эстрогена (РЭ) и/или прогестерона (РП). Медиана ОВ в этой группе составила 21,8 мес. против 17,4 мес. ($OR = 0,86$, 95% ДИ 0,55–1,36; $p = NS$) в группе опухолей с ТН-фенотипов (рис. 5, 6). ГР+ РМЖ составляет большую часть всех злокачественных опухолей МЖ, применение олапариба позволяет достигнуть выигрыша почти в 5 мес. по сравнению с ХВВ.

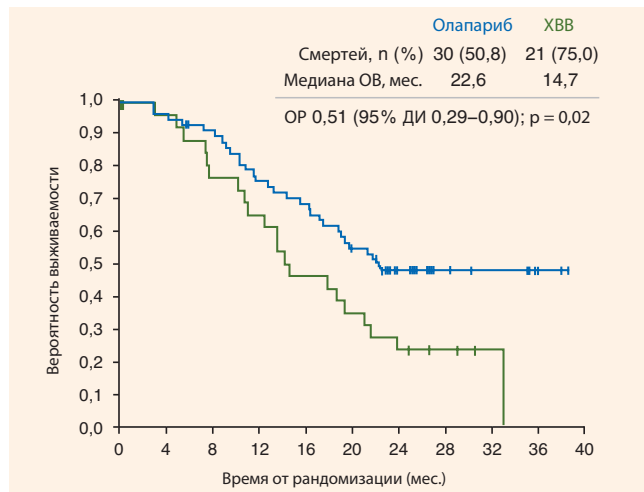
В подгрупповом анализе был также показан выигрыш при применении олапариба у больных, ранее получавших

● Рисунок 2. Общая выживаемость в проспективно заданных подгруппах
● Figure 2. Overall survival in prospectively defined subgroups



● **Рисунок 3.** Больные, не получавшие химиотерапию по поводу мРМЖ

● **Figure 3.** Patients who did not receive chemotherapy for mBC



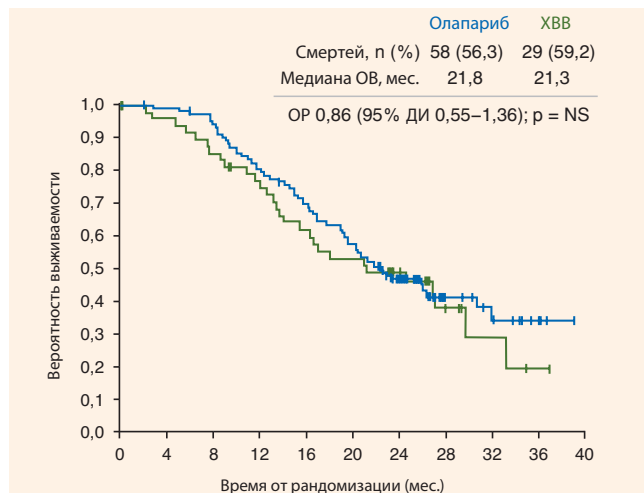
терапию препаратами платины. Медиана ОВ в этой подгруппе составила 20,3 мес. (ОР = 0,91, 95% ДИ 0,64–1,33; p = NS) в группе предлеченных пациентов, что на 3 мес. больше, чем среди пациентов, не получавших терапию препаратами платины (рис. 7, 8).

При повторной оценке профиля токсичности дополнительных сигналов о безопасности, а также данных о накопительном характере токсичности получено не было. Прекращение использования олапариба в связи с развитием НЯ потребовалось менее чем в 5% случаев.

Поддержать полученные в исследовании OlympiAD результаты применения олапариба призвано исследование IIIb-фазы LUCY, критерии включения в которое позволяют оценить эффективность препарата в условиях, более соответствующих реальной клинической практике [25]. Исходные характеристики пациентов были схожи с таковыми в исследовании OlympiAD: медиана возраста составила 45 лет, у большинства включенных (73,4%) было

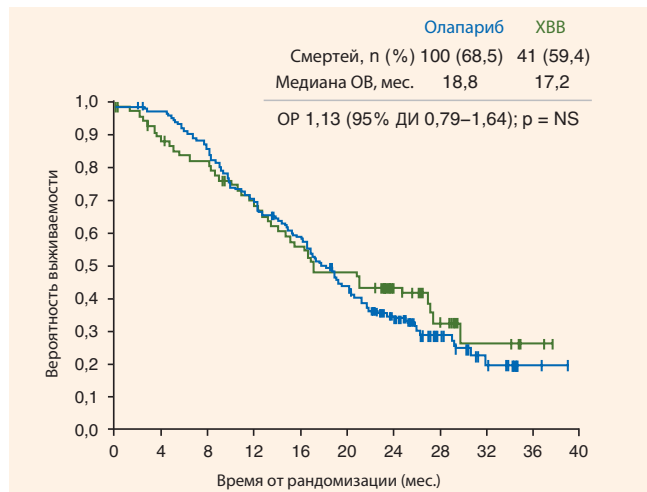
● **Рисунок 5.** Больные мРМЖ, имеющие ГР+ РМЖ

● **Figure 5.** mBC patients with HR+ BC



● **Рисунок 4.** Больные, получавшие химиотерапию по поводу мРМЖ

● **Figure 4.** Patients receiving chemotherapy for mBC



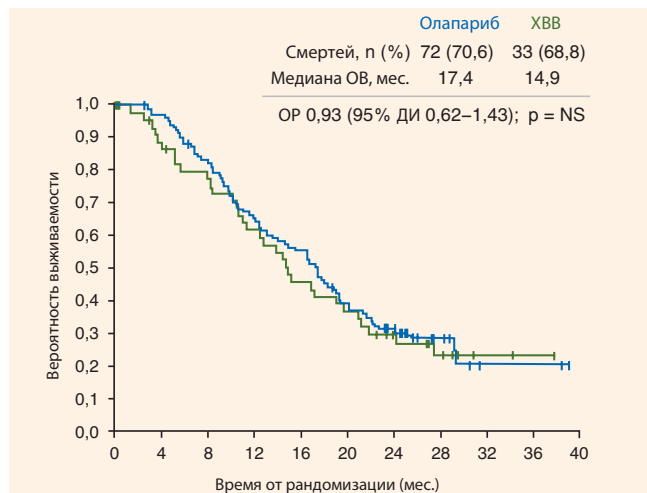
хорошее общее состояние. В отличие от регистрационного исследования в этом уже примерно половина (54,4%) больных получила олапариб в первой линии терапии метастатического РМЖ.

Результаты LUCY соответствовали таковым в исследовании OlympiAD и в численном отношении превосходили их. Так, медиана времени до прогрессирования составила 8,1 мес. Подгрупповой анализ показал преимущество при применении олапариба для ГР+ РМЖ: медиана ВБП составила 8,3 мес. (95% ДИ 7,6–9,8) против 6,8 мес. в группе опухолей с ТН-подтипом. При анализе основных подгрупп (пациенток с ГР+ и ТН опухолями, предлеченных/не получавших химиотерапию по поводу метастатического заболевания, получавших/не получавших препараты платины ранее) также были получены данные, подтверждающие результаты исследования OlympiAD.

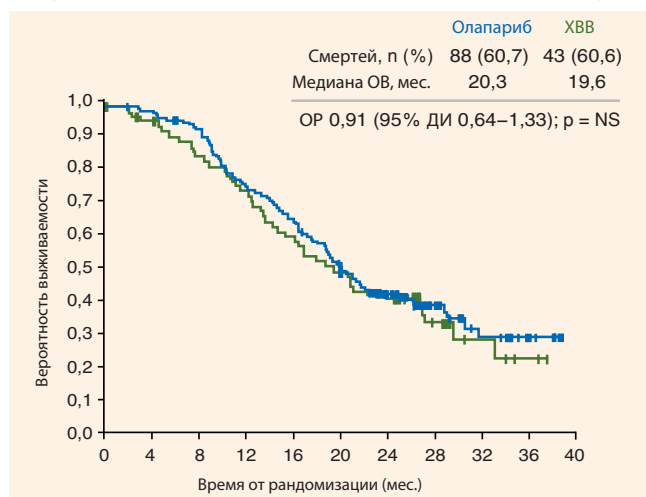
Так, спустя 10 лет после своего первого клинического испытания олапариб продолжает менять подходы к

● **Рисунок 6.** Больные ТН мРМЖ

● **Figure 6.** Patients with TN mBC



- **Рисунок 7.** Без предшествующей терапии препаратами платины
- **Figure 7.** Without previous treatment with platinum drugs

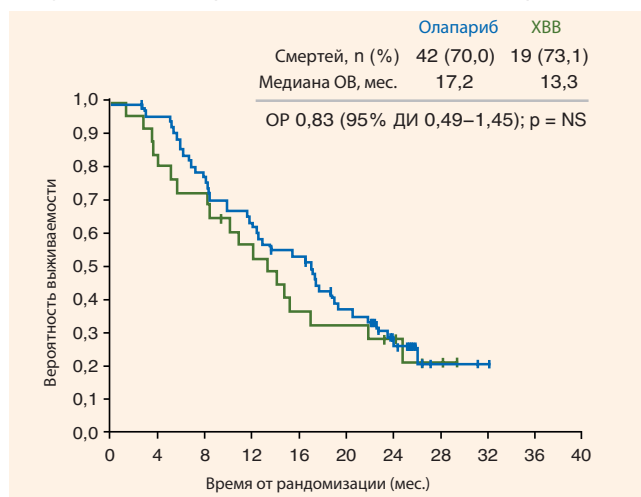


терапии злокачественных заболеваний. Его использование ознаменовало эру достижения синтетической летальности при проведении противоопухолевой терапии. Сегодня в распоряжении клиницистов есть целый спектр PARP-ингибиторов. Показания к их применению расширяются с каждым новым клиническим исследованием, что позволяет выбирать среди общей популяции пациентов и нозологий «таргетные» группы, способные выиграть от назначения препарата. В конце ноября 2019 г. на основании данных исследований OlupriAD и LUCY олапариб получил регистрацию и в РФ и стал доступен для пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ с герминальной мутацией в генах BRCA1, 2, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

По данным обоих исследований, а также при подгрупповом анализе было показано, что наибольший выигрыш может быть получен при использовании препарата в первой линии. Также значительное преимущество при использовании олапариба перед химиотерапией показано в группах с ГР+-метастатическими опухолями МЖ. Эти данные особенно значимы с учетом большой распространенности (60–80%) ГР+-опухолей в структуре заболеваемости РМЖ. Немаловажен выигрыш от использования олапариба при предшествующей терапии препаратами платины, учитывая то, что эту группу в основном составляют опухоли с ТН-фенотипом, опции лечения которых лимитированы использованием цитостатиков.

Применение олапариба позволяет достигнуть не только длительного, но и быстрого и выраженного результата с высокой ЧОО и возможностью достигнуть ПО, что особенно важно для быстро прогрессирующих пациентов. Преимущество олапариба перед химиотерапией также выражается и в значительно более низком и управляемом профиле токсичности, что наряду с высокой эффективностью позволяет улучшить состояние здоровья пациентов и качество их жизни.

- **Рисунок 8.** Предшествующая терапия препаратами платины
- **Figure 8.** Preceding treatment with platinum drugs



ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ BRCAm РМЖ

Высокая патогенность мутаций *BRCA* и их неблагоприятная прогностическая роль в исходно агрессивном подтипе РМЖ, ограниченность терапевтических опций ТН РМЖ отражают растущую потребность в определении новых и усовершенствовании текущих подходов терапии *BRCAm* ТН РМЖ.

В последние годы стандарты лечения РМЖ с ТН-фенотипом претерпевают существенные изменения за счет уже внедрившихся в клиническую практику успехов комбинированной иммунохимиотерапии для лечения пациентов с PD-L1+ ТН РМЖ и успехов таргетной терапии *BRCAm* ТН РМЖ.

Основываясь на результатах регистрационного клинического исследования ImPassion 130, высокая эффективность иммунотерапии ингибитором PDL-1, атезолизумабом в сочетании с наб-паклитакселом была доказана только для первой линии лечения PD-L1+ ТНРМЖ: снижение риска смерти составило 39% (95% ДИ: 0,54, 0,93) на фоне увеличения общей выживаемости на 7 мес. в группе комбинации иммунохимиотерапии по сравнению с терапией наб-паклитакселом (медиана ОВ 25 мес. и 18 мес. соответственно) [26].

Олапариб, индуцируя повреждение ДНК, усиливает геномную нестабильность в *BRCA*-ассоциированных опухолях, что потенциально может усиливать иммуногенность. Доклинические данные показали, что ингибирование PARP повышает уровень экспрессии PDL-1 и стимулирует противоопухолевый ответ по интерферон-зависимому механизму у мышей с *BRCAm* [27].

Принимая во внимание иммуногенность ТН-фенотипа РМЖ с доказанной эффективностью иммунотерапии, можно предположить, что текущие клинические исследования комбинации олапариба и ингибиторов PD(L)-1 (атезолизумаб, дурвалумаб и тремелилумаб) откроют нам новые горизонты лечения больных этой сложной группы.

В 2017 г. на Международном ежегодном конгрессе по диагностике и лечению РМЖ в Сан-Антонио были пред-

ставлены первые результаты исследования фазы I/II MEDIOLA, в котором изучалась комбинация олапариба в сочетании с дурвалумабом у пациентов с *BRCAm* HER2-мРМЖ после предшествующих двух линий лечения. Первичная конечная точка исследования, уровень контроля заболевания на срок 12 нед. составил 80%, а уровень объективного ответа – 63,3%. Стабилизация заболевания более 11 нед. была зарегистрирована у 17% пациентов [27]. Медиана ВБП у больных ТН РМЖ составила 4,9 мес. (95% ДИ, 2,6–13,8), а медиана ОВ – 20,5 мес. (95% ДИ, 12,3 – не достигнута). Для *BRCa+* HR+ РМЖ мВБП составила 9,9 мес. (95% ДИ, 6,2–21,5), а медиана ОВ – 22,4 мес. (95% ДИ, 14,4–25,5). Таким образом, комбинация олапариба и дурвалумаба показала многообещающую противоопухолевую эффективность в когорте предлеченных больных с *BRCAm* ТНРМЖ.


Проводимые на сегодняшний день клинические исследования более поздних фаз различных ингибиторов PD(L)-1 и ингибиторов PARP дают нам возможность с оптимизмом смотреть в будущее и с нетерпением ожидать результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РМЖ – гетерогенное заболевание по своим морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, определяющим различные подходы к лечению. Особенности течения *BRCAm* РМЖ, ответ на стандартные варианты системной терапии позволили условно выделить его в отдельный подтип. Эффективность и безопасность применения PARP-ингибитора олапариба по срав-

нению с химиотерапией была впервые доказана для HER2-отрицательного *BRCAm* мРМЖ в исследовании III фазы OlympiAD и в приближенном к реальной клинической практике исследовании IIIb-фазы LUCY. По данным обоих исследований было показано, что наибольший выигрыш может быть получен при использовании препарата в первой линии. Немаловажен выигрыш от использования олапариба и при предшествующей терапии препаратами платины, учитывая то, что эту группу в основном составляют опухоли с ТН-фенотипом, опции лечения которых лимитированы использованием цитостатиков.

Применение олапариба позволяет добиться быстрого и выраженного результата с высокой ЧОО и возможностью достигнуть ПО, что особенно важно при быстро прогрессирующем течении болезни. Преимущество олапариба перед химиотерапией также выражается и в значительно более низком и управляемом профиле токсичности, что наряду с высокой эффективностью позволяет улучшить состояние здоровья пациентов и качество их жизни. На основании данных исследования OlympiAD препарат был зарегистрирован в РФ и стал доступен для больных данным подтипом РМЖ.

Стремительно развивающиеся методы молекулярно-генетического анализа, расширяющиеся возможности фармакологической отрасли позволяют уже сейчас существенно менять подходы к терапии HER2-негативного *BRCA1/2m* мРМЖ и с надеждой смотреть в будущее. 

Поступила / Received 23.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2020

Принята в печать / Accepted 16.11.2020

Список литературы / References

- Fallahpour S., Navaneelan T., De P., Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017;5(3):E734–E739. doi: 10.9778/cmajo.20170030.
- Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., Hanna W.M., Kahn H.K., Sawka C.A. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4429–4434. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
- Jiang Y.Z., Ma D., Suo C., Shi J., Xue M., Hu X. et al. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*. 2019;35(3):428–440.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2019.02.001.
- Lippi G., Mattiuzzi C., Montagnana M. BRCA population screening for predicting breast cancer: for or against? *Ann Transl Med*. 2017;5(13):275. doi: 10.21037/atm.2017.06.71.
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J. et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
- Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С., Мещеряков А.А., Жордания К.И., Грицай А.Н. и др. Высокая частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;(4):51–56. doi: 10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56.
- Bateneva Y.I., Filipova M.G., Tyulyandina A.S., Meshcheryakov A.A., Zhordania K.I., Gritsai A.N. et al. High rate of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, and *BLM* genes in Russian ovarian cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2014;(4):51–56. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56.
- Fostira F., Tsilaidou M., Papadimitriou C., Pertesi M., Timotheadou E., Stavropoulou A.V. et al. Relevance of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: Implications for genetic screening selection criteria: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):353–362. doi: 10.1007/s10549-012-2021-9.
- Muendlein A., Rohde B.H., Gasser K., Haid A., Rauch S., Kinz E. et al. Evaluation of BRCA1/2 mutational status among German and Austrian women with triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(11):2005–2012. doi: 10.1007/s00432-015-1986-2.
- Winter C., Nilsson M.P., Olsson E., George A.M., Chen Y., Kvist A. et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1532–1538. doi: 10.1093/annonc/mdw209.
- Couch F.J., Hart S.N., Sharma P., Toland A.E., Wang X., Miron P. et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304–311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
- Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4282–4288. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
- Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H. et al. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134–147. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
- Silvestri V., Barrowdale D., Mulligan A.M., Neuhausen S.L., Fox S., Karlan B.Y. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):15. doi: 10.1186/s13058-016-0671-y.
- Song Y., Barry W.T., Seah D.S., Tung N.M., Garber J.E., Lin N.U. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer*. 2020;126(2):271–280. doi: 10.1002/cncr.32540.

16. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J. et al. Abstract S3-01: the TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res.* 2015;75(9 Suppl.):S3-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-01.
17. Schlacher K, Christ N, Slaud N, Egashira A, Wu H, Jasin M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell.* 2011;145(4):529–542. doi: 10.1016/j.cell.2011.03.041.
18. Hartwell L.H., Szankasi P, Roberts C.J., Murray A.W., Friend S.H. Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs. *Science.* 1997;278(5340):1064–1068. doi: 10.1126/science.278.5340.1064.
19. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244–250. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
20. Robson M., Im S.A., Senkus E., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
21. Senkus-Konefka E., Domchek S.M., Im S.A., Xu B., Armstrong A.C., Masuda N. et al. Subgroup analysis of olaparib monotherapy versus chemotherapy by hormone receptor and BRCA mutation status in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation: OlympiAD. *Eur J Cancer.* 2018;92(3 Suppl.):S19–S20. doi: 10.1016/S0959-8049(18)30285-5.
22. Tung N.M., Im S.A., Senkus-Konefka E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer (OlympiAD): Efficacy in patients with visceral metastases. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):1052–1052. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1052.
23. Robson M., Ruddy K.J., Im S.A., Senkus-Konefka E., Xu B., Domchek S.M. et al. 4542 – OlympiAD: Health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice (TPC). *Ann Oncol.* 2017;28(5 Suppl.):v74–v108. doi: 10.1093/annonc/mdx365.
24. Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.A., Senkus E., Xu B. 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(4):558–566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
25. Gelmon K.A., Walker G.P., Fisher G.V., McCutcheon S.C. LUCY: A phase IIIb, real-world study of olaparib in HER2-negative metastatic breast cancer patients with a BRCA mutation. *Ann Oncol.* 2018;29(8 Suppl.):VIII120. doi: 10.1093/annonc/mdy272.355.
26. Schmid P., Rugo H.S., Adams S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44–59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.
27. Domchek S.M., Postel-Vinay S., Im S.A., Park Y.H., Delord J.P., Italiano A. et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1155–1164. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7.

Информация об авторах:

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: lzjukova@mknc.ru

Хатькова Евгения Игоревна, аспирант по специальности «онкология», врач-онколог отдела организации клинических исследований, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: e.khatkova@mknc.ru

Ганшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: irinakolyadina@yandex.com

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director of Oncology, Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Moscow, Shosse Entuziastov, 111123, Russia; e-mail: lzjukova@mknc.ru

Evgenia I. Khatkova, oncologist, Department of Clinical Trials Organization, Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: e.khatkova@mknc.ru

Inna P. Ganshina, leading researcher of Oncology Department №3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Irina V. Kolyadina, Dr. of Sci. (Med.), leading researcher, Professor of Oncology and Palliative Care Faculty, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: irinakolyadina@yandex.com

Elena V. Lubennikova, senior researcher of Oncology Department №3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: lubennikova@yandex.ru