

Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека» «Светить, нельзя угаснуть»

Санкт-Петербург, 23 сентября 2016 г.

Для цитирования: Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека» «Светить, нельзя угаснуть». Современная Онкология. 2016; 18 (3): 6–10.

AstraZeneca Satellite Symposium “Light up and never fade away”, 23 September 2016, Saint-Petersburg

For citation: AstraZeneca Satellite Symposium «Light up and never fade away», Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 6–10.

Обзор мероприятия

В рамках конференции «Практические аспекты лечения рака яичников» компания «АстраЗенека» представила врачу-онкологу новый препарат Линпарза (олапариб) для лечения платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников (РЯ).

Доклады, прозвучавшие на сателлитном симпозиуме «Светить, нельзя угаснуть», были посвящены ключевым вопросам диагностики и лечения BRCA-ассоциированного РЯ, также были предоставлены данные о клинических преимуществах препарата Линпарза и новом алгоритме лечения РЯ.

На мероприятии присутствовали около 300 ведущих специалистов в области лечения злокачественных новообразований женской половой системы. Председателями симпозиума выступили профессор С.А.Тюляндина (Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва) и профессор В.М.Моисеев (Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург).



С докладом «История создания препарата Линпарза» выступила кандидат медицинских наук Александра Сергеевна Тюляндина, Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва.

А.С.Тюляндина напомнила, что работа над теорией наследственных злокачественных новообразований началась в 1970 г., ген рака молочной железы (РМЖ) *BRCA1* был открыт в 1991 г. и только к 1990–1995 гг. были полностью расшифрованы гены *BRCA1* и *BRCA2*; в 2002 г. появились первые публикации, предположившие существование рисков развития РЯ при наличии мутации *BRCA1/2*. Доля больных с мутациями *BRCA* при РЯ составляет 15–20%, при РМЖ – 5–10%. К 70 годам РЯ может заболеть каждая 4-я женщина – носитель мутации *BRCA1/2*, в то время как при отсутствии мутации заболевает только одна женщина из ста. Заболеваемость РЯ выше при мутации *BRCA1*, чем при мутации *BRCA2*.

В настоящий момент принято выделять 1 и 2-й молекулярно-биологические типы РЯ, которые значительно различаются по клиническому течению. Развитие благоприятного по течению 1-го типа или 2-го, агрессивного, типа РЯ связано с мутациями тех или иных генов. Так, в отношении к 1-му типу серозному РЯ низкой степени злокачественности (LGSOC) выявляются мутации *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *ERBB2*. При муцинозном РЯ, другом гистологическом варианте РЯ 1-го типа, определяются мутации *KRAS* и амплификация *HER2*. Мутации *TP53*, *BRCA1* и *2*, *NF1*, *RB1*, *CDK12*, повреждение генов, отвечающих за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, характерны для 2-го типа РЯ (сероз-

ного рака высокой степени злокачественности – HGSO, эндометриоидного РЯ высокой степени злокачественности, недифференцированных РЯ).

А.С.Тюляндина рассказала слушателям о механизмах репарации ДНК и роли мутаций *BRCA1* и *BRCA2* в нарушении этих процессов.

Существует 5 основных механизмов репарации повреждений ДНК, 2 из которых наиболее важны: репарация одно- и двуниевых разрывов ДНК. Ежедневно в каждой клетке человека под воздействием как внешних, так и внутренних факторов происходят 10 000–20 000 однониевых разрывов ДНК. Восстановление однониевых разрывов осуществляется путем так называемой эксцизионной репарации оснований, решающее значение для осуществления которой принадлежит белку PARP. Двуниевые разрывы ДНК восстанавливаются при помощи двух механизмов; один из них – ведущий – гомологичная рекомбинация, в которой принимают участие белки *BRCA1/2*. *BRCA1* и *BRCA2* – это гены, поддерживающие стабильность генетического аппарата клеток. Опухоли с мутациями *BRCA1* или *BRCA2*, т.е. со скомпрометированной способностью восстанавливать двуниевые разрывы ДНК, очень чувствительны к блокаде восстановления однониевых разрывов ДНК с участием PARP. При сочетании мутации *BRCA1* или *BRCA2* с блокадой PARP утрачиваются оба основных механизма репарации ДНК:

- Блокада фермента PARP приводит к накоплению однониевых разрывов вследствие нарушения их восстановления.

- Невосстановленные одонитевые разрывы в момент репликации ДНК переходят в двунитевые.
- Восстановление двунитевых разрывов с помощью гомологичной рекомбинации при нарушении функции *BRCA1/2* невозможно.
- Накопление двунитевых разрывов и их неточное восстановление с помощью альтернативных способов репарации ведет к развитию генетической нестабильности и, со временем, к апоптозу опухолевой клетки.

Гибель опухолевых клеток вследствие блокады PARP при наличии мутации *BRCA1/2* носит название синтетической летальности (рис. 1).

Линпарза (олапариб) – это первый препарат из класса PARP-ингибиторов. Применение олапариба ведет к синтетической летальности *BRCA*-дефицитных опухолевых клеток. Препарат олапариб компании «АстраЗенека» был упомянут в официальном сообщении оргкомитета Нобелевской премии как один из примеров терапевтического подхода, направленного на ингибирование системы восстановления ДНК опухолевых клеток.

В 2005 г. в доклинических исследованиях была показана синтетическая летальность при ингибировании PARP в клеточных линиях, лишенных *BRCA1/2*. В ходе исследования было показано, что применение PARP-ингибиторов приводит к торможению опухолевого роста, а нарастание концентрации PARP-ингибитора сопровождается снижением числа выживших *BRCA*-дефицитных клеток. В 2009 г. клиническая активность PARP-ингибиторов была показана при *BRCA*-ассоциированных злокачественных опухолях, а уже в 2013 г. начаты исследования III фазы ингибиторов PARP при *BRCA*-ассоциированном РЯ.

А.С.Тюляндина перечислила методы определения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* по мере их разработки и введения в клиническую практику:

- Полимеразная цепная реакция – ПЦР (амплификация копий определенного фрагмента ДНК).
- Секвенирование по Сэнгеру – полногеномное секвенирование.
- Секвенирование нового поколения (параллельное секвенирование, NGS), выявляющее все мутации за одно исследование.
- MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, мультиплексная амплификация лигированных зондов) – исследование, которое позволяет проводить анализ крупных перестроек.

В заключение своего выступления А.С.Тюляндина обратила внимание на то, что нет общепринятого стандартного подхода к показаниям для проведения молекулярно-генетического тестирования у больных РЯ. В соответствии с рекомендациями RUSSCO (2014 г.) отягощенный семейный анамнез является поводом для проведения молекулярно-генетического тестирования больных РЯ. В соответствии с руководством RUSSCO (2015 г.): «В случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рака молочной железы и яичников), наличия рака молочной железы у самой больной, а также при планируемом органосохранном хирургическом вмешательстве целесообразно генетическое консультирование и определение герминальной мутации *BRCA1/2*».

Согласно руководству NCCN (2016 г.) всем больным РЯ необходимо проводить определение мутации *BRCA1/2*. В руководстве SGO (2014 г.) указывается, что все больные РЯ, маточных труб и первичным раком брюшины нуждаются в консультации генетика и при необходимости – в проведении генетического анализа.

Выступление профессора Адели Федоровны Урманчеевой, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург, было посвящено **BRCA-ассоциированному РЯ**.

В начале своего выступления профессор А.Ф.Урманчеева привела статистику распространенности мутаций *BRCA1/2* в разных популяциях больных РЯ. Так, во Флориде, США, в общей популяции она составляет 14–16%; в Израиле – 26% в общей популяции и 32% при серозном РЯ; в Австралии – 14 и 17%; в России – 12–19 и 14–17% соответственно. Приведенные в выступлении исследования показали, что часто-

Рис. 1. Синтетическая летальность.



та наследственных мутаций *BRCA1/2* среди больных РЯ в России при проведении тестирования (ПЦР, электрофорез + секвенирование *BRCA1*, *BRCA2*) образцов крови выявляет мутацию в 16,8%; при проведении аллельспецифической ПЦР (4 частые *BRCA1*, 1 частая *BRCA2*) образцов ткани опухоли – в 19,6%.

Далее профессор А.Ф.Урманчеева привела статистические данные по наличию мутации *BRCA1/2* у больных РЯ без семейного анамнеза, из которых следует, что мутации *BRCA1/2* могут быть обнаружены у 15–44% пациентов без семейного анамнеза РЯ или РМЖ, т.е. отнесенных к группе низкого риска.

По анализу 26 наблюдательных исследований пациентки с мутациями *BRCA1/2* обладают более благоприятным прогнозом (рис. 2).

Профессор А.Ф.Урманчеева обратила внимание слушателей на то, что герминальные и соматические мутации – это предикторы платиночувствительности. Так, при герминальных мутациях платиночувствительные рецидивы выявляются в 80% случаев, платинорезистентные – в 20%, при соматических мутациях – 90 и 10% соответственно; в отсутствие мутаций эти показатели составляют 60 и 40%. Необходимо проводить тестирование не только на герминальные мутации, т.е. в здоровых тканях, но и на соматические мутации в опухолевой ткани, которые также свидетельствуют о большей чувствительности к препаратам платины.

В публикации 2013 г. приводятся результаты исследования, продемонстрировавшего улучшение общей выживаемости (ОВ) при использовании внутривенной химиотерапии цисплатином и паклитакселом у больных РЯ с мутациями *BRCA1/2*. В публикации 2014 г. показано, что у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ более эффективны препараты платины, антрациклины и гемцитабин, при этом не выявлены различия при лечении таксанами и топотеканом.

Профессор А.Ф.Урманчеева озвучила **стандартные подходы к скринингу РМЖ для носителей:**

- Обучение самообследованию для обнаружения РМЖ с 18 лет (для мужчин с 35 лет, самообследование ежемесячно).
 - С 25 лет 1 раз в 6 мес – врачебный осмотр (для мужчин с 35 лет).
 - С 25 лет маммография (чувствительность 33–59%) и магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез (чувствительность 81–98%) ежегодно (на 7–15-й дни менструального цикла) или по индивидуальному графику, учитывая степень риска у данной женщины (однако специфичность маммографии выше, чем МРТ, – 92–100% в сравнении с 81–98% соответственно; чувствительность ультразвукового исследования – 33–65%). Актуальные рекомендации: с 25 лет необходимо проводить только МРТ, а с 30 лет – добавить маммографию (чтобы уменьшить риски развития рака от облучения при маммографии).
 - Для мужчин с 40 лет показана ежегодная маммография.
- Профилактическая билатеральная мастэктомия снижает риск РМЖ у женщин на 90%. Международные руководства ре-

Рис. 2. Пациентки с мутациями *BRCA1/2* обладают более благоприятным прогнозом.

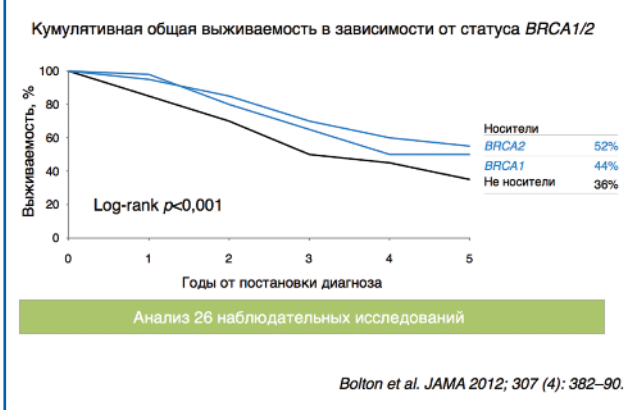
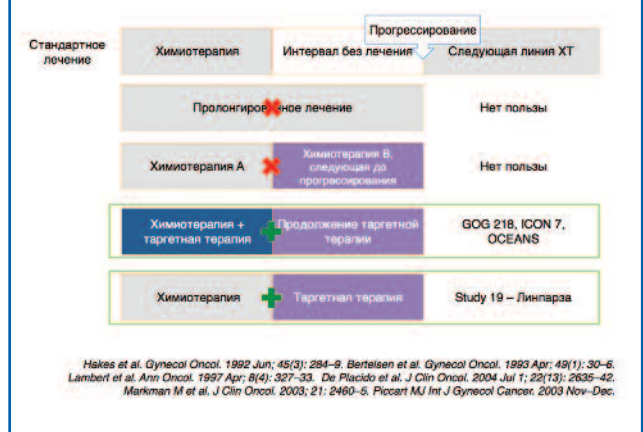


Рис. 3. Концепция ПТ при РЯ.



комендуют проводить ее одновременно с реконструктивной операцией. В Российской Федерации профилактическая билатеральная мастэктомия законодательно не разрешена.

Подходы к скринингу РЯ для носителей: с 30 лет (или на 5–10 лет раньше, учитывая рекомендации в зависимости от того, насколько ранний возраст возникновения рака у родственников) показано проведение трансвагинального УЗИ и определение уровня СА-125 каждые 6 мес. Однако до сих пор нет достаточных данных об эффективности такого скрининга. FDA (7 сентября 2016 г.) не рекомендует проведение скрининговых программ для РЯ, поскольку высок процент и ложноположительных, и ложноотрицательных заключений. В качестве профилактической меры возможно применение низкодозовых оральных контрацептивов (есть некоторые данные о снижении риска при применении как минимум в течение 1 года).

По мнению профессора А.Ф.Урманчевой, проведение тестирования мутации *BRCA1* и *BRCA2* у больных РМЖ и РЯ важно как для самих пациенток и их родственников, так и для врача, который будет вырабатывать лекарственную и хирургическую тактику ведения. Тестирование помогает выявлять предикторы высокой чувствительности к платиносодержащим препаратам, проводить больным персонализированную терапию, в частности олапарибом. Кроме того, тестирование помогает раннему выявлению рака другой локализации. Тестирование на *BRCA*-мутации может способствовать профилактическому мониторингу для выявления ранних стадий заболеваний у носителей данных мутаций.

В заключение профессор А.Ф.Урманчева подчеркнула, что молекулярно-генетическое тестирование мутации *BRCA1/2* должно быть проведено каждой больной РЯ независимо от возраста, онкологического и семейного анамнеза. Преимущества для пациентки: точный прогноз, выбор эффективной терапии (чувствительность к платине и персонализация лечения), предотвращение/раннее выявление второго рака (РМЖ). Преимущества для семьи пациентки: выявление риска, предотвращение/раннее выявление РЯ/РМЖ у носителей мутации *BRCA1/2*.

Клинические преимущества препарата Линпарза стали темой сообщения доктора медицинских наук Светланы Викторовны Хохловой, Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва.

В начале своего выступления С.В.Хохлова рассказала о том, что собой представляет поддерживающая лекарственная терапия. Стандартный подход в лечении РЯ на сегодня – это индукционная химиотерапия, которая уменьшает клинические проявления заболевания, после чего пациентка находится под наблюдением. И только после появления клинических или радиологических признаков прогрессирования проводится 2-я и последующие линии терапии. Поддерживающая терапия (ПТ) – это терапия, назначаемая сразу после индукционной терапии и призванная оптимизировать пользу от ее проведения, улучшить контроль над болезнью. Конечной целью ПТ является увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Од-

ним из важных факторов ПТ является хорошее качество жизни пациенток во время ее проведения.

Возможные механизмы действия ПТ связаны с гибелью медленно делящихся клеток; замедлением скорости обновления клеточной популяции через ингибирование некоторых сигнальных путей; собственным иммунологическим контролем больного в условиях медленно делящихся опухолевых клеток.

В сентябре 2016 г. в российской клинической практике появился новый таргетный препарат для проведения ПТ после проведения химиотерапии при платиночувствительном рецидиве РЯ – олапариб (Линпарза).

С.В.Хохлова рассказала о международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы «Исследование 19: применение олапариба в поддерживающем режиме при платиночувствительных рецидивах РЯ» [1]. В исследование были включены 265 пациенток, в том числе из РФ. Условия включения: платиночувствительный рецидив серозного РЯ высокой степени злокачественности G2-G3; 2 и более предшествующих платиносодержащих режимов; ответ (полный ответ, частичный ответ) на последний режим платиносодержащей химиотерапии. В ходе исследования пациентки были рандомизированы в группы поддерживающей монотерапии олапарибом (400 мг внутрь 2 раза в сутки) и плацебо. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания. ВБП считалась с момента начала поддерживающего лечения олапарибом/плацебо.

Результаты исследования показали, что включение олапариба в алгоритм лечения значительно увеличивает ВБП у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ с мутацией *BRCA1/2* (рис. 4).

Назначение олапариба увеличивает период без химиотерапии, при этом эффект сохраняется и при последующих линиях лекарственного лечения у пациенток с мутацией *BRCA1/2* (рис. 5).

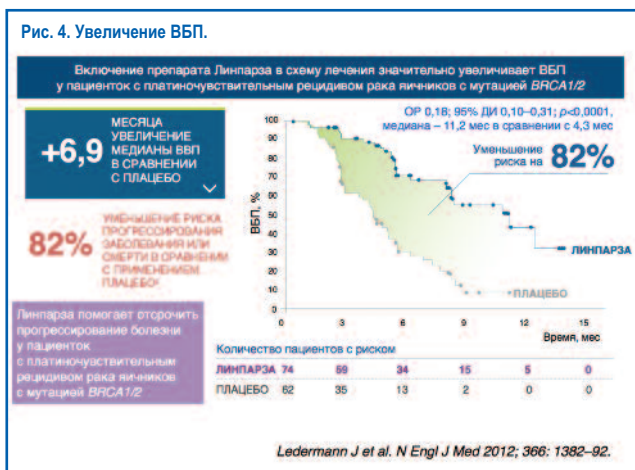
Олапариб показал прибавку 4,7 мес к медиане ОВ в сравнении с плацебо у пациенток с мутацией *BRCA1/2*, при этом следует учитывать, что 23% пациенток после прогрессирования на плацебо получали PARP-ингибитор.

Дополнительный анализ ОВ с исключением центров, где после прогрессирования на плацебо назначался олапариб, показал увеличение ОВ на 8,3 мес в группе олапариба в сравнении с плацебо [2, 3].

Длительность терапии олапарибом в поддерживающем режиме более 3 лет у пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ, участвующих в Исследовании 19, составила в общей популяции 14%, у пациенток с мутацией *BRCA1/2* – 18%; более 5 лет в общей популяции терапию олапарибом получали 13%, с мутацией *BRCA1/2* – 14,9%.

Олапариб обладает приемлемыми для ПТ профилем безопасности и переносимостью.

По результатам того же исследования у больных РЯ с мутацией *BRCA1/2* в группе применения олапариба в сравнении с плацебо отмечалась численно более высокая пропорция больных с улучшением TOI (индекс результата исследования), FOSI (индекс симптомов) и суммарного FACT-O (функциональная оценка при противоопухолевой терапии



по поводу РЯ), что говорит о том, что терапия олапарибом не ухудшает качество жизни пациенток.

Итак, результаты Исследования 19 [3, 4]:

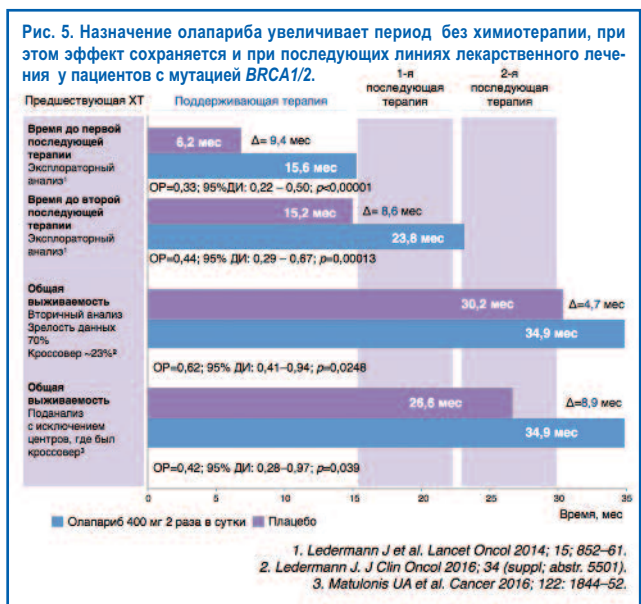
- Достигнуто увеличение ВВП в общей популяции больных (8,4 мес в сравнении с 4,8 мес (относительный риск – $OR=0,35$; 95% доверительный интервал – ДИ 0,25–0,49; $p<0,00001$).
- В подгруппе больных с мутацией *BRCA1/2* отмечено:
 - увеличение ВВП: 11,2 мес vs 4,3 мес ($OR=0,18$; 95% ДИ 0,11–0,31; $p<0,00001$);
 - увеличение времени до первой последующей терапии: 6,2 мес vs 15,6 мес ($OR=0,33$, 95% ДИ 0,22–0,50; $p<0,00001$);
 - увеличение времени до второй последующей химиотерапии: 23,8 мес vs 15,3 мес ($OR=0,44$; 95% ДИ 0,29–0,67; $p=0,00013$).
- Дополнительный анализ с исключением центров, где осуществлена смена терапии у пациентов группы плацебо (кроссовер) на PARP-ингибитор, подтвердил значимое увеличение ОВ на 8,3 мес в группе олапариба (популяция *BRCAm*) в сравнении с плацебо (34,9 мес vs 26,6 мес; $OR=0,52$, 95% ДИ 0,28–0,97; $p=0,039$).

В заключение своего выступления С.В.Хохлова отметила, что по мнению международных экспертов клиническая эффективность новых лекарственных средств, таких как ингибиторы PARP и ингибиторы иммунных контрольных точек, извещает о новой волне развития лекарственной терапии РЯ.

«Тестирование *BRCA1/2*: определяющее условие персонализированной терапии рака яичников» – тема выступления профессора Евгения Наумовича Имянитова, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербургский государственный университет.

Профессор Е.Н.Имянитов начал выступление с пояснения термина «наследственный рак». В отличие от других генетических патологий, наследственные злокачественные новообразования возникают не сразу после рождения, а в течение достаточно длительного времени. Опухоль возникает как результат накопления нескольких мутаций в одной и той же клетке. В основе современных знаний о наследственном РЯ лежит понятие о двух генах и их мутациях – *BRCA1* и *BRCA2*. Это не единственные гены, мутации которых приводят к наследственному РЯ. Последствия мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* схожи – они приводят к РМЖ и РЯ. Тем не менее есть определенные различия: *BRCA2* по длине превосходит *BRCA1*, поэтому его исследование проводить сложнее, кроме того, в нашей популяции мутации *BRCA2* не очень распространены. Также спектр опухолей, ассоциированных с мутацией *BRCA2*, несколько отличается. Мутации *BRCA2* могут приводить к развитию злокачественных опухолей простаты, поджелудочной железы и грудной железы у мужчин.

Профессор Е.Н.Имянитов обратил внимание слушателей на то, что каждая нация имеет своих «прародителей» и «собственный» пул мутаций. Существует так называемый



«эффект основателя», который проявляется в биологически изолированных сообществах. Например, среди евреев ашкенази и жителей Исландии есть ряд повторяющихся мутаций с высокой частотой выявления в популяции. У славян также проявляется «эффект основателя». Мутация *BRCA1 5382insC* определяет значительную долю заболеваемости наследственными злокачественными новообразованиями на территории нашей страны. Соответственно, минимальный тест, определяющий именно эту мутацию, позволяет выявить мутации *BRCA1/2* у 70–80% их носителей. При этом, если эта мутация не найдена, следующим этапом диагностики может стать проведение полного секвенирования генов *BRCA1* и *BRCA2* и, возможно, других исследований для выявления генетических нарушений. Минимальный тест на *BRCA1 5382insC* информативен только у славян и не информативен у представителей неславянских национальностей. Таким образом, при составлении плана обследования конкретного пациента необходимо учитывать информативность для него определения *BRCA1 5382insC*. Однако проведение полного секвенирования *BRCA1/BRCA2* увеличивает стоимость анализа в 10–40 раз. Профессор Е.Н.Имянитов перечислил ситуации, при которых необходимо проведение секвенирования:

- в явно семейных случаях наследственного рака;
- у неславян;
- в случае клинической мотивации, при готовности изменить клиническую тактику.

Далее выступающий рассказал о проходящем в настоящее время наблюдательном исследовании OVATAR, уточняющем эпидемиологию мутаций, ассоциированных с РЯ, и предпочтения врачей в отношении лечебных подходов на территории РФ. В исследовании участвуют 30 центров, включены 500 больных с впервые диагностированным серозным и/или эндометриальным РЯ. Набор участников в исследование проводится в течение 2 лет с июня 2014 по май 2016 г. В ходе исследования OVATAR определяются мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* с помощью ПЦР, NGS, MLPA.

Профессор Е.Н.Имянитов пояснил, что одной из основных целей выявления мутаций является отбор пациентов для таргетной терапии PARP-ингибитором олапарибом, поскольку опухолевые клетки с нарушением функции *BRCA1/2* в результате сочетания наследственной и соматической мутации оказываются чувствительными к данному препарату. При этом за счет своего механизма действия олапариб практически не оказывает повреждающего действия на здоровые клетки, так как в них сохраняется одна из функционально активных копий генов *BRCA*.

В заключение профессор Е.Н.Имянитов напомнил слушателям о действующей в настоящее время программе RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации», в рамках которой

Рис. 6. Линпарза: показания и алгоритм лечения.



проводится определение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с платиночувствительным рецидивом распространенного РЯ. В рамках программы определяются 8 наиболее частых мутаций: 7 мутаций *BRCA1* и 1 мутация *BRCA2*. Для отправки гистологического материала на тестирование необходимо заполнить анкету и зарегистрировать заявку на сайте www.cancergenome.ru. Отправка материала, само исследование и доставка ответа осуществляются бесплатно. На молекулярно-генетическое исследование принимаются следующие виды материала: цельная кровь в пробирке с этилендиаминтетраацетатом; парафиновый блок, содержащий опухолевую ткань; парафиновый блок, содержащий нормальную ткань. В рамках этой программы может быть отправлен любой из доступных видов биологического материала, однако в зависимости от исследуемого материала могут быть получены разные по информативности данные:

- Отправлена только кровь – могут быть выявлены только герминальные мутации.
- Отправлен только парафиновый блок, содержащий опухолевую ткань, – могут быть выявлены герминальные и соматические мутации без уточнения их происхождения.
- Отправлена кровь (или парафиновый блок, содержащий нормальную ткань) и парафиновый блок, содержащий опухолевую ткань, – могут быть выявлены герминальные и соматические мутации с возможностью уточнения их происхождения.

В сообщении «Портрет пациентки, которой показан препарат Линпарза» было подробно рассказано о профиле пациенток, которым показан PARP-ингибитор олапариб. Это выступление было подготовлено совместно профессором Сергеем Алексеевичем Тюляндиным и профессором Владимиром Михайловичем Моисеенко.

Линпарза (олапариб) зарегистрирован в РФ 11.07.2016. Показания к применению в соответствии с инструкцией: «Поддерживающая монотерапия при платиночувствительном рецидиве серозного эпителиального рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с наличием герминальной (наследственной) мутации гена *BRCA* и/или соматической мутации гена *BRCA* (возникшей в клетках опухоли) у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащий режим химиотерапии».

Переходя в сферу рутинной клинической практики, председатели уточнили профиль пациентки для назначения ПТ олапарибом (рис. 6):

- Серозный РЯ высокой степени злокачественности (G2-G3).
- Платиночувствительный рецидив.
- Наличие мутации *BRCA1/2* (герминальной и/или соматической).
- Эффект от платиносодержащей химиотерапии данного рецидива (полный или частичный).
- Прошло не более 8 нед от последнего введения препарата платины.

Дозирование препарата Линпарза: 400 мг 2 раза в день (8 капсул 2 раза = 16 капсул), ежедневно. Так как пища влияет на абсорбцию Линпарзы, пациентки должны принимать капсулы как минимум через 1 ч после еды или за 2 ч до еды.

С.А.Тюляндин представил случай применения препарата Линпарза в рамках программы расширенного доступа (ввоз и применение препарата до регистрации по жизненным показаниям).

Пациентка Н., 44 года.

В октябре 2012 г. выявлена опухоль яичников CA-125 от 20.10.2012 – 1379 Ед/мл. Диагноз: РЯ, метастазы по брюшине, в большой сальник. Стадия T3cN0M0 (IIIС).

26.10.2012 – экстирпация матки с придатками, оментэктомия. Циторедукция оптимальная. Гистологически – серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности (G3). CA-125 от 28.11.2012 – 25,91 Ед/мл.

С 29.11.2012 по 25.02.2013 – 6 курсов химиотерапии карбоплатин AUC6 + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед. CA-125 от 21.02.2013 – 9,3 Ед/мл. Далее осуществлялось динамическое наблюдение.

09.2014 – прогрессирование заболевания: повышение уровня CA-125 в плазме крови до 72,46 Ед/мл; появление множественных метастазов по брюшине до 2,2 см. Длительность бесплатинового интервала составила 18 мес. Проведено 6 курсов химиотерапии 2-й линии карбоплатин AUC6 + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед. Лечение завершено 20.01.2015. Достигнут полный клинический ответ по данным УЗИ, CA-125 от 19.01.2016 – 6,68 Ед/мл.

Тогда же выявлена мутация в гене *BRCA1*.

15.03.2015 (через 7,5 нед) начата ПТ олапарибом в дозе 800 мг/сут в рамках программы расширенного доступа, проводимой компанией «АстраЗенека».

На данный момент у больной сохраняется клинический ответ. CA-125 от 06.09.2016 – 6,55 Ед/мл. На фоне поддерживающего лечения олапарибом 400 мг 2 раза в день не отмечается значимых нежелательных явлений: нейтропения 1-й степени, тошнота 1-й степени. Необходимости в задержке проведения очередного курса лечения или редуциации дозы препарата не возникало. На момент представления случая пациентка продолжает прием препарата.

Длительность лечения олапарибом в данном случае составляет 18 мес (бесплатиновый интервал – 20 мес).

В заключение участники симпозиума выразили надежду, что определение мутации *BRCA1/2* будет проводиться у всех больных РЯ, а введение в клиническую практику олапариба позволит значительно улучшить эффективность лечения платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированно-го РЯ.

Литература/References

1. Ledermann J et al. ASCO Annual Meeting 2016, Abstract 5501 and oral presentation. DCO: 30 September 2015.
2. Matulonis UA et al. Gynecologic Oncology 2015; 137 (Suppl 1; abstr 13).

3. Matulonis UA et al. Cancer 2016; 122: 1844–52.
4. Ledermann J et al. Lancet Oncol 2014; 15: 852–61.