



# Стратегия лечения распространенного рака яичников: что возможно сегодня

*Рак яичников – одна из наиболее злокачественных и агрессивно протекающих опухолей женской репродуктивной системы. Поиск новых препаратов и режимов химиотерапии для увеличения продолжительности жизни больных является стратегическим направлением лечения рака яичников. В рамках конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки» состоялся симпозиум, посвященный современным подходам к лечению рака яичников. Ведущие российские эксперты подробно рассказали о применении новых схем лечения распространенного рака яичников с использованием ингибитора поли(АДФ-рибоза) полимеразы олапариба, обсудили результаты исследований эффективности и безопасности препарата, а также основные принципы ведения больных раком яичников.*

## Как персонализировать лечение впервые выявленного распространенного рака яичников

Как отметила Александра Сергеевна ТЮЛЯНДИНА, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, персонализация первой линии терапии рака яичников – важный этап лечения больных. Необходимое условие для эффективного лечения больных раком яичников – правильный выбор времени начала химиотерапии, режима химиотерапии первой линии и поддерживающей терапии с использованием гуманизированного моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) бевацизумаба и ингибитора поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) олапариба. Факторами, влияющими на выбор поддерживающей терапии у пациентов с раком яичников, считаются

наличие мутаций в генах BRCA1/2 и HRD-позитивный статус опухоли. Безусловно, хирургия играет важную роль в лечении рака яичников. Прежде всего при выборе лечения пациенток с распространенным раком яичников необходимо определить последовательность хирургического и медикаментозного лечения пациенток – проведение интервальной или первичной циторедуктивной операции. В случае выбора интервальной циторедукции химиотерапию назначают в предоперационном и послеоперационном периодах. Как правило, такую схему лечения целесообразно использовать при распространенном опухолевом процессе, в случае невыполнимости оптимальной циторедукции на первом этапе лечения. Другая схема терапии рака яичников включает проведение первичной циторедукции с последующим курсом химиотерапии. Накопленные данные свидетельствуют о необходимости выполнения оптимальной циторедукции на первом этапе лечения больных раком

яичников. Первичная циторедукция с последующей химиотерапией первой линии должна быть стандартом лечения больных с поздними стадиями рака яичников.

По данным исследований, непрерывное совершенствование первичной хирургической операции, полная или оптимальная циторедукция на первом этапе лечения больных распространенным раком яичников приводят к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости<sup>1</sup>.

Еще с 1990-х гг. препараты паклитаксел, цисплатин или карбоплатин рекомендуются в качестве первой линии лечения больных раком яичников.

Согласно современному алгоритму лечения рака яичников, после первичной полной или оптимальной циторедукции может быть назначена внутривенная химиотерапия, позволяющая существенно увеличить выживаемость пациенток с поздними стадиями рака яичников. При невозможности ее проведения или при выполнении неоптимальной циторедукции назначают стандартную химиотерапию паклитакселом и карбоплатином каждые три недели. Для

<sup>1</sup> Tseng J.H., Cowan R.A., Zhou Q. et al. Continuous improvement in primary Debulking surgery for advanced ovarian cancer: do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival? Gynecol. Oncol. 2018; 151 (1): 24–31.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

больных пожилого возраста или с отягощенным соматическим статусом (ECOG 2–3) рекомендовано еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина или карбоплатина в монорежиме.

Если выполнение операции на первичном этапе не представляется возможным, лечение начинают с предоперационной химиотерапии, проводят три курса паклитаксела в комбинации с карбоплатином. Далее при выполнении циторедуктивной операции в оптимальном объеме назначают внутрибрюшинную химиотерапию или паклитаксел + карбоплатин каждые три недели. В случае неоптимальной циторедукции в зависимости от соматического статуса пациенткам назначают стандартную химиотерапию (паклитаксел + карбоплатин каждые три недели) или три курса еженедельного введения паклитаксела и карбоплатина. Таким образом, современным стандартом первой линии терапии рака яичников являются препараты платины и паклитаксел.

В настоящее время арсенал препаратов для лечения рака яичников расширился за счет добавления таргетных препаратов, таких как бевацизумаб и олапариб. При этом PARP-ингибитор олапариб показан как для лечения вновь выявленного распространенного рака яичников у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD-позитивный статус опухоли), так и для лечения рецидивов заболевания. По данным крупных исследований III фазы ICON7 и GOG-0218, бевацизумаб статистически значимо увеличивает время до прогресси-

вания рака яичников в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии химиотерапии. Согласно результатам исследования ICON7, добавление бевацизумаба во время химиотерапии и затем в качестве поддерживающего лечения в течение 15 месяцев позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных с высоким риском прогрессирования и плохим прогнозом<sup>2</sup>.

Финальный анализ исследования GOG-0218 показал, что существенных различий в выживаемости пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с одной только химиотерапией не наблюдалось. Однако исследователи отметили, что на фоне использования бевацизумаба продолжительность жизни больных раком яичников IV стадии с высоким риском прогрессирования имела тенденцию к увеличению<sup>3</sup>.

Кроме того, в исследовании GOG-0218 у больных в группе без мутаций генов BRCA1/2 отмечалось увеличение ВВП по сравнению с носителями мутации. Преимущество добавления бевацизумаба не было значительно изменено статусом мутации<sup>4</sup>.

Следующим важным вопросом в лечении больных раком яичников является продолжительность применения бевацизумаба в первой линии химиотерапии – 15 или 30 месяцев. В исследовании BOOST больные получали паклитаксел + карбоплатин и бевацизумаб в течение 12 или 30 месяцев в стандартной дозе 15 мг/кг один раз в три недели. Анализ данных показал отсутствие значимых различий в показателях общей выживаемости и ВВП

в группах 15- и 30-месячной терапии бевацизумабом. Сделан вывод, что назначение бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии после первой линии лечения на срок более 15 месяцев не имеет смысла<sup>5</sup>. По словам докладчика, внедрение в онкологическую практику препарата олапариб значительно расширило возможности лечения и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Проведен ряд клинических исследований эффективности олапариба в лечении рака яичников. Так, на ESMO 2018 г. были представлены результаты исследования SOLO-1, на основании которых был предложен новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями в генах BRCA 1/2. В исследовании SOLO-1 участвовали больные раком яичников III–IV стадий с серозной high grade и эндометриоидной аденокарциномами и наличием мутации в генах BRCA1/2. После проведения стандартной химиотерапии первой линии (паклитаксел + карбоплатин) пациентки были рандомизированы в группу олапариба (таблетки 300 мг два раза в день в течение двух лет в качестве поддерживающего лечения) и плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективность олапариба в поддерживающем лечении после первой линии у больных III–IV стадий с мутациями генов BRCA1/2<sup>6</sup>.

По оценке исследователей, олапариб достоверно улучшает результаты лечения больных раком яичников, увеличивает ВВП независимо от исходов и времени операции, ответа опухоли на платиносодержащую

<sup>2</sup> Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (8): 928–936.

<sup>3</sup> Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D. et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (26): 2317–2328.

<sup>4</sup> Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I. et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (4): 777–783.

<sup>5</sup> Pfisterer J., Kristensen G., Rau J. et al. Optimal treatment duration of bevacizumab combined with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube or peritoneal cancer: a multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (15): 5501–5501.

<sup>6</sup> Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (26): 2495–2505.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

терапию по сравнению с плацебо. Обновленные данные исследования SOLO-1 подтвердили снижение относительного риска прогрессирования и увеличение ВВП в группе олапариба по сравнению с группой плацебо. Для больных, достигших полного эффекта после химиотерапии первой линии, медиана ВВП не была достигнута после пяти лет наблюдения: у 52% пациенток, получавших олапариб, не было прогрессирования в течение этого времени, в группе плацебо прогрессирование отмечалось у 21% больных.

Медиана ВВП в группе олапариба достигла 56 месяцев, в группе плацебо – 13 месяцев. Таким образом, половина больных раком яичников проживают пять лет без признаков прогрессирования. Среди исследований по оценке эффективности лечения распространенного рака яичников в исследовании SOLO-1 получены лучшие показатели безрецидивной выживаемости больных на фоне терапии.

Что касается профиля безопасности олапариба, среди основных видов токсичности зафиксированы тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. Наиболее частым проявлением токсичности 3–4-й степени была анемия. Снижение дозы олапариба или временное приостановление терапии позволяло большинству пациенток продолжить лечение в дальнейшем.

Итоги исследования SOLO-1 позволяют сделать выводы о необходимости обязательного определения мутации генов BRCA1/2 на

этапе диагностики рака яичников, а также о доказанном преимуществе использования олапариба в качестве поддерживающей терапии после эффективной первой линии химиотерапии у больных с патогенными мутациями генов BRCA1/2.

По мнению А.С. Тюляндиной, интересные данные получены в исследовании PAOLA-1 с участием пациенток с распространенным раком яичников, получавших поддерживающую терапию препаратом олапариб в комбинации с бевацизумабом<sup>7</sup>. Пациенток рандомизировали на группы: в одной группе использовали олапариб в течение двух лет и бевацизумаб в течение 15 месяцев, в другой – бевацизумаб в течение 15 месяцев и плацебо. В исследовании доказана эффективность по показателю ВВП в группе поддерживающего лечения олапарибом с бевацизумабом по сравнению с монотерапией бевацизумабом. Медиана ВВП в группе комбинации «олапариб + бевацизумаб» составила 22,1 месяца, а в группе монотерапии бевацизумабом – 16,6 месяца. Риск прогрессирования в группе «олапариб + бевацизумаб» снизился на 60%.

В рамках исследования PAOLA-1 установлено, что около 50% пациенток с распространенным раком яичников имели HRD-положительный статус. При этом в группе пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников с BRCA-мутациями, получавших комбинацию «олапариб + бевацизумаб», отме-

чалось увеличение медианы ВВП до 37,2 месяца по сравнению с монотерапией бевацизумабом – 17,7 месяца. Достоверное увеличение медианы ВВП на фоне бевацизумаба и олапариба зарегистрировано у больных с HRD-позитивным статусом без мутаций BRCA – 28,1 месяца по сравнению с 16,6 месяца в группе бевацизумаба. Важно, что в группе HRD-негативных больных не было достоверных преимуществ от добавления олапариба к бевацизумабу.

Завершая выступление, А.С. Тюляндина подчеркнула, что на основании полученных данных по изучению применения ингибитора PARP олапариба можно сформулировать алгоритм персонализированной терапии больных раком яичников. Прежде всего следует помнить, что наибольший эффект от приема олапариба получают пациенты с HRD-позитивным статусом с мутациями в генах BRCA1/2. У больных с выявленными мутациями в генах BRCA1/2 олапариб применяют в качестве поддерживающей терапии в течение двух лет. После первой линии терапии у больных без мутаций генов BRCA1/2 с HRD-позитивным статусом можно назначать поддерживающую терапию аналогично исследованию PAOLA-1 – олапариб с бевацизумабом. Соответственно больным с HRD-негативным статусом показана химиотерапия с наблюдением или стандартная первая линия химиотерапии с последующим назначением бевацизумаба.

### Что нового в лечении рецидивов распространенного рака яичников

**В** начале своего выступления Светлана Викторовна ХОХЛОВА, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, подчеркнула, что классический подход к лечению рецидивов рака яичников основан на оценке чувствительности опухоли к производным платины. Платиночувствительным считается рецидив при длительности бесплатинового

интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более полугода. Возникновение рецидива в течение шести месяцев после начала химиотерапии на основе препаратов платины определяют как платинорезистентность. Выделение групп платиночувствительных и платинорезистентных пациентов позволяет эффективно планировать терапию рецидива заболевания.

интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более полугода. Возникновение рецидива в течение шести месяцев после начала химиотерапии на основе препаратов платины определяют как платинорезистентность. Выделение групп платиночувствительных и платинорезистентных пациентов позволяет эффективно планировать терапию рецидива заболевания.

<sup>7</sup> Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (25): 2416–2428.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

Чувствительность к препаратам платины служит предиктором выживаемости больных раком яичников и достоверно влияет на прогноз заболевания. В большинстве случаев у больных раком яичников развиваются платиночувствительные рецидивы.

Особенности клинического течения и эффективности лечения рака яичников определяют молекулярно-генетические особенности опухолей. Так же, как при первичном лечении, пациентов с платиночувствительными рецидивами разделяют в зависимости от наличия мутаций генов BRCA1/2 и BRCA1/2 дикого типа.

На сегодняшний день опубликованы данные ряда рандомизированных исследований применения олапариба при платиночувствительных рецидивах распространённого рака яичников. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Study 19 были включены 265 больных с платиночувствительным рецидивом серозного рака яичников высокой степени злокачественности, которые получили два и более курса платиносодержащей химиотерапии. При проведении последнего курса химиотерапии у них отмечался полный или частичный ответ. Наличие мутаций в генах BRCA1/2 не являлось требованием к включению в исследование. Пациентки были рандомизированы на группы олапариба 400 мг два раза в день и плацебо<sup>8</sup>.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователей в общей популяции пациенток, причем показатели ВБП считались с момента начала поддерживающего лечения. Данное исследование достигло своей первичной конечной точки – доказано статистически значимое увеличение ВБП при монотерапии олапарибом по сравнению с плацебо в общей популяции больных. Результаты ис-

следования показали, что олапариб увеличивает ВБП при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников. В группе больных, получавших олапариб, на 3,6 месяца увеличилась медиана ВБП по сравнению с группой плацебо. У больных с мутациями в генах BRCA1/2 медиана ВБП оказалась статистически значимо выше в группе олапариба по сравнению с группой плацебо: 11,2 и 4,3 месяца соответственно. Таким образом, в группе олапариба увеличение медианы ВБП по сравнению с группой плацебо составило 6,9 месяца. На фоне применения олапариба наблюдалось уменьшение риска прогрессирования заболевания на 82% по сравнению с плацебо. Полученные данные позволяют сделать вывод, что олапариб помогает отсрочить прогрессирование болезни у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников.

В рандомизированном клиническом исследовании SOLO-2 оценивали поддерживающую терапию олапарибом у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников. В исследовании принимали участие больные с характеристиками, схожими с таковыми пациенток из Study 19, но со значимой герминальной мутацией в генах BRCA1/2. Больных рандомизировали на группы олапариба 300 мг два раза в день и плацебо. Группы больных были хорошо сбалансированы по гистотипу и количеству предшествующих линий терапии. Более половины пациенток получили две предшествующие линии терапии, но были больные, которые получали три-четыре и даже более пяти линий терапии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователей<sup>9</sup>.

Оказалось, что в группе пациенток с платиночувствительными рецидивами и наличием мутаций

генов BRCA1/2 медиана ВБП была на 13,6 месяца больше, чем в группе плацебо. При этом преимущество по показателю ВБП в группе олапариба по сравнению с плацебо не зависело от ответа на терапию при включении в исследование. Кроме того, терапия олапарибом значимо увеличила время до первой последующей терапии по сравнению с плацебо – на 20,2 месяца. В ходе исследования оценивали время до второй последующей терапии. В группе олапариба время до второй последующей химиотерапии было на 16,9 месяца больше по сравнению с плацебо.

Были проанализированы данные о влиянии олапариба на общую выживаемость. Впервые достигнуто клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости на 13 месяцев по сравнению с плацебо при поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников высокой степени злокачественности. 38% пациенток, которые получали плацебо, и 10% пациенток, получавших олапариб, после прогрессирования получили терапию PARP-ингибиторами.

Медиана длительности терапии в исследовании SOLO-2 составила 19,4 месяца в группе олапариба и 5,6 месяца в группе плацебо. Следует отметить, что 22% пациенток, получавших терапию олапарибом в течение пяти лет и более, не имели признаков развития рецидива заболевания.

Интересно, что у тех, кто завершал химиотерапию с частичным эффектом, в группе олапариба продолжал нарастать эффект лечения. Так, 15% больных в группе олапариба с признаками заболевания при включении в исследование достигли полного ответа в ходе поддерживающей терапии. В группе олапариба частота объективного ответа у пациенток с признаками заболевания на момент включения в исследование составила

<sup>8</sup> Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (15): 1382–1392.

<sup>9</sup> Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., 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 Oncol.* 2017; 18 (9): 1274–1284.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

33,6% по сравнению с 16,4% в группе плацебо. По данным исследования, в группе пациенток, получавших олапариб, снижение риска смерти составило 44% по сравнению с группой плацебо.

Безусловно, важным критерием при оценке эффективности лечения в поддерживающем режиме является профиль безопасности терапии. В исследовании SOLO-2 отмечался весьма незначительный рост числа нежелательных явлений (НЯ) в группе олапариба по сравнению с результатами первичного анализа, несмотря на большую продолжительность лечения. Тошнота, утомляемость и анемия были наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у пациенток, получавших олапариб.

Далее С.В. Хохлова остановилась на проблеме лечения пациенток с диким типом мутаций в генах BRCA1/2. Исследования Study 19 и SOLO-2 продемонстрировали, что включение олапариба в схему поддерживающего лечения значительно увеличивает ВБП у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, независимо от статуса мутаций в генах BRCA1/2. Наибольшая клиническая польза наблюдается у больных с мутацией в гене BRCA1. Более того, олапариб показал эффективность у пациенток как с мутациями в генах BRCA1/2 с диким типом гена BRCA, так и без мутаций. Данные исследования Study 19 по длительной выживаемости продемонстрировали, что 11% пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 или без них отвечали на терапию олапарибом в течение шести лет и более<sup>10</sup>.

В рамках исследования Study 19 изучили молекулярно-генетические характеристики пациентов, длительно ответивших на олапариб (более двух лет) и не ответивших (менее трех месяцев). Были выделены молекулярные предикторы длительного эффекта олапариба: мутации BRCA1/2 и высокий балл в HRD-тесте (более

42). BRCA-метилирование не ассоциировалось с ответом на олапариб. Были также рассмотрены клинические предикторы ответа на олапариб. Установлено, что чувствительность к олапарибу выше у больных с полным регрессом после последней химиотерапии.

Без сомнения, наличие мутаций в генах BRCA1/2 – предиктор длительного ответа на терапию олапарибом. Наибольшая эффективность олапариба отмечена у больных раком яичников с патогенными мутациями BRCA (герминальными или соматическими). Других клинически применимых лабораторных биомаркеров эффективности/неэффективности олапариба нет. Однако в результате исследований установлены следующие клинические предикторы эффективности олапариба:

- серозный рак яичников высокой степени злокачественности;
- бесплатный интервал после предыдущей платиносодержащей химиотерапии более шести месяцев;
- объективный эффект во время текущей платиносодержащей химиотерапии.

Сегодня продолжают исследоваться эффективность и безопасности препарата олапариб. На конгрессе ESMO в 2021 г. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования OReO, в котором оценивали повторный курс лечения олапарибом у пациенток с рецидивом немезодимального эпителиального рака яичников по окончании поддерживающей терапии ингибиторами PARP и наблюдавшимся ответом на последующую химиотерапию на основе препаратов платины. Пациенток распределили в две когорты. В первую вошли пациентки с подтвержденной мутацией в генах BRCA1/2, получавшие предшествующую терапию ингибиторами PARP в течение более 18 месяцев после первой линии химиотерапии

или более 12 месяцев после второй или последующих линий химиотерапии. В другую когорту включили пациенток без мутаций BRCA, которые получили предшествующую терапию ингибиторами PARP в течение более 12 месяцев после первой линии химиотерапии или более шести месяцев после второй или последующих линий химиотерапии. Все когорты больных рандомизировали на группы олапариба и плацебо. Первичная конечная точка исследования – ВБП по оценке исследователей<sup>11</sup>.

Следует отметить, что свыше 90% пациенток в когорте с мутациями в генах BRCA1/2 ранее получали лечение олапарибом. Результаты исследования продемонстрировали, что значимый положительный эффект в отношении ВБП наблюдался при повторном курсе лечения олапарибом у больных в когорте с мутациями BRCA, получавших массивную предшествующую терапию. Аналогичный эффект в отношении ВБП при лечении олапарибом также отмечался в когорте пациенток без мутаций BRCA. Применение олапариба снижало риск прогрессирования заболевания и смерти на 57%. Кроме того, выявлены преимущества применения олапариба у больных с HRD-положительным и HRD-отрицательным тестом. Таким образом, сопоставимый положительный эффект в отношении показателей ВБП наблюдался в разных подгруппах независимо от мутационного статуса генов BRCA.

Подводя итог, С.В. Хохлова подчеркнула, что при появлении первого платиночувствительного рецидива рака яичников необходимо проводить платиносодержащую химиотерапию независимо от мутационного статуса генов BRCA, с последующей поддерживающей терапией олапарибом. При возникновении последующих рецидивов заболевания возможно повторное назначение химиотерапии с олапарибом в виде поддерживающего лечения.

<sup>10</sup> Gourley C., Friedlander M., Matulonis U.A. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). J. Clin. Oncol. 2017; 35: 5533.

<sup>11</sup> Pujade-Lauraine. Представлен на ESMO Virtual Congress 2021; 16–21 сентября.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

### Какие возможности мы упускаем в реальной клинической практике

**В** продолжение темы Илья Анатольевич ПОКАТАЕВ, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, представил на обсуждение два клинических случая рака яичников с описанием этапов лечения.

*Клинический случай 1.* Пациентка 52 лет. Диагноз: рак яичников, pT3bN0M0. В 2018 г. пациентке были выполнены первичная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, резекция большого сальника, биопсия брюшины и подвздошных лимфатических узлов. По результатам гистологии – серозная карцинома high grade, стадия pT3bN0M0. Впоследствии пациентка получила шесть курсов химиотерапии карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом. После проведенной терапии отмечался полный эффект лечения.

Прогрессирование рака яичников случилось через девять месяцев после окончания химиотерапии (июль 2019 г.). Бевацизумаб не использовался в качестве поддерживающей терапии. По поводу рецидива пациентка была прооперирована и получила шесть курсов химиотерапии по той же самой схеме: паклитаксел, карбоплатин. В процессе второй линии химиотерапии у нее была выявлена мутация в гене BRCA1. У пациентки отсутствовали признаки заболевания после окончания химиотерапии. С января 2020 г. больная начала получать поддерживающую терапию олапарибом.

Далее участники симпозиума в ходе оживленной дискуссии обсудили представленную схему лечения большой раком яичников и ответили на ряд вопросов. Особое внимание было уделено особенностям назначения препаратов для второй линии терапии

платиночувствительного рецидива рака яичников. Что является правильным выбором – назначение комбинации платиносодержащего препарата с таксанами повторно во второй линии или платиносодержащего препарата с гемцитабином или антрациклинами? Какой режим применения поддерживающей терапии оптимален?

Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – максимально продлить ВВП и улучшить качество жизни больных. Важным условием эффективной терапии является определение мутаций в генах BRCA1/2 на самом раннем этапе. По мнению большинства экспертов, для лечения данной пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников допустимой опцией является использование во второй линии терапии препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) с гемцитабином. Также возможно использование препаратов из группы антрациклинов. Прежде всего при назначении терапии рецидива следует учитывать переносимость лечения и виды токсичности, которые развивались в первой линии химиотерапии.

Далее И.А. Покатаев затронул тему определения места олапариба в первой или второй линии терапии. Он напомнил, что в данном клиническом случае мутацию в гене BRCA1 у пациентки выявили только на этапе рецидива рака яичников. Поэтому назначение олапариба в качестве поддерживающей терапии второй линии при платиночувствительном рецидиве рака яичников вполне обоснованно.

С точки зрения отношения рисков прогрессирования назначение олапариба как первой, так и второй линии терапии демонстрирует очень хорошие результаты, подтвержденные клиническими исследованиями. Однако накопленные данные показывают, что раннее использование ингибито-

ров PARP приносит наибольший клинический эффект в отношении показателей ВВП у больных раком яичников с мутациями BRCA. По данным исследований SOLO-1 и SOLO-2, назначение олапариба после первой линии терапии пациенткам с мутациями BRCA способствует увеличению ВВП до трех лет и более, тогда как во второй линии при рецидивах показатели ВВП составляют 13,6 месяца<sup>6,9</sup>. Более того, для многих пациенток назначение олапариба в первой линии терапии может стать единственной возможностью получить терапию ингибиторами PARP. По данным исследований, около 20% пациенток не подходят для терапии ингибиторами PARP при рецидиве, около 40% не ответят на последующую химиотерапию и не смогут получить ингибиторы PARP во второй линии.

Назначение олапариба определяет благоприятный прогноз течения заболевания у больных раком яичников с мутацией генов BRCA1/2. На сегодняшний день олапариб показан для лечения впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших на платиносодержащую химиотерапию первой линии в качестве поддерживающей терапии. Препарат необходимо применять в течение двух лет. Причем даже после отмены олапариба у пациенток с раком яичников наблюдается ВВП в течение пяти лет. Таким образом, своевременное назначение олапариба больным раком яичников позволяет надеяться на длительную ремиссию заболевания.

Использование олапариба в качестве поддерживающей терапии второй линии также доказало свою клиническую эффективность. По данным исследования SOLO-2, 45% пациенток получают поддерживающую терапию олапарибом в течение двух лет и более. При этом 22% пациенток при рецидиве получают терапию олапарибом в течение пяти лет и более<sup>9</sup>.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

Итак, можно с уверенностью сделать вывод о том, что назначение олапариба позволяет существенно увеличить продолжительность жизни пациенток с рецидивами BRCA-ассоциированного рака яичников.

*Клинический случай 2.* Пациентка 44 лет. В декабре 2019 г. появились боли внизу живота. Проведена компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза: кистозно-солидное образование малого таза, множественные вторичные очаги по большому сальнику, брюшине. В январе 2020 г. больной была выполнена диагностическая лапароскопия. Было выявлено, что матка находится в плотном инфильтрате с левыми придатками, большой сальник подпаян к передней брюшной стенке с солидными очаговыми включениями. Обнаружены отдельные узлы по париетальной брюшине, асцит 200 мл. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: серозный рак яичников high grade, Ki 67–40%. Диагноз: C56 рак левых придатков матки, cT3N1M0, стадия III.

На основании диагностических данных пациентка с 31 января 2020 г. по 26 марта 2021 г. получила три курса предоперационной химиотерапии по схеме: доцетаксел + карбоплатин. Был получен эффект от терапии – частичная регрессия, исчезновение асцита, уменьшение узлов в брюшной полости. В процессе химиотерапии выявлена мутация в гене BRCA1. Больной была выполнена интервальная циторедукция без остаточной опухоли: лапаротомия, парциальная перитонэктомия по правой боковой области, оментэктомия, экстирпация матки с придатками и удаление участка тазовой брюшины. Гистологическое исследование показало наличие серозной карциномы высокой степени злокачественности левого яичника, без признаков регресса опухоли на фоне лечения, опухолевые элементы в просвете сосудов левой маточной трубы и множе-

ственные метастазы по брюшине и большому сальнику.

Пациентка после операции прошла еще три курса химиотерапии первой линии по той же схеме: доцетаксел + карбоплатин. Получены удовлетворительные результаты, признаков заболевания нет. Концентрация СА-125 – 18 ед/мл (норма). Через полтора месяца после окончания химиотерапии пациентке назначена поддерживающая терапия олапарибом в таблетках по 300 мг два раза в сутки. В данном клиническом случае олапариб был выбран в качестве поддерживающей терапии в первой линии. Такие характеристики, как молодой возраст, неотягощенный анамнез пациентки, небольшая масса опухоли с достаточно ограниченным поражением брюшины, являются положительным прогностическим фактором при лечении рака яичников.

В исследованиях последних лет показано, что олапариб увеличивает ВВП независимо от времени проведения операции. У пациенток после первичной циторедукции и интервальной циторедукции применение олапариба в течение двух лет ассоциируется со значительным увеличением выживаемости по сравнению с плацебо. Тем не менее доказаны преимущества в эффективности олапариба у больных раком яичников, прооперированных в объеме первичной циторедукции. Медиана ВВП при использовании олапариба у пациенток после первичной циторедукции может составлять пять лет и более.

И.А. Покатаев предложил модифицировать рассматриваемый клинический случай, дополнив схему терапии первой линии бевацизумабом. Пациентке проводят четыре курса предоперационной химиотерапии по схеме: карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб. На четвертом курсе терапии бевацизумаб отменяют. После выполнения интервальной циторедукции пациентке продолжают еще два курса химиотерапии с карбоплатином,

паклитакселом и бевацизумабом. Но на этом этапе у пациентки обнаружен HRD-положительный статус. Что делать в такой ситуации?

Отвечая на вопрос, участники симпозиума единодушно подчеркнули необходимость проведения тестирования на определение статуса HRD на раннем этапе перед назначением схемы терапии, поскольку половина случаев high grade серозного рака яичников характеризуются HRD-положительным статусом. По мнению экспертов, в данной ситуации можно рассматривать два возможных варианта поддерживающей терапии:

- 1) продолжить терапию бевацизумабом и добавить олапариб. Применение препарата олапариб в комбинации с бевацизумабом одобрено в качестве поддерживающей терапии первой линии у пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников;
- 2) отменить бевацизумаб и назначить в качестве поддерживающей терапии олапариб в течение двух лет.

Как отметил докладчик, последний вариант терапии в данном случае наиболее приемлемый. Установлено, что у пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников с BRCA-мутациями применение олапариба приводит к увеличению медианы ВВП. Применение олапариба в качестве поддерживающей терапии первой линии позволит достичь более длительного контроля заболевания и сохранить качество жизни больной раком яичников.



Ингибиторы PARP являются перспективным классом лекарственных препаратов для лечения рака яичников. Использование в клинической практике новых таргетных препаратов позволяет персонифицировать терапию с целью максимального увеличения продолжительности жизни больных распространенным раком яичников. ☺