

# МЕСТО ИНГИБИТОРОВ PARP В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

**И.А. Покатаев**

ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в литературе, о современных возможностях терапии рецидивов рака яичников.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

**Результаты.** Несмотря на несомненные успехи последних лет в терапии рецидивов рака яичников, практически все пациентки погибают от прогрессирования опухолевого процесса. Каждая новая линия химиотерапии рецидивов рака яичников обеспечивает более короткую ремиссию по сравнению с предыдущей линией. Приобретенная резистентность к химиотерапии требует поиска путей ее преодоления, и один из таких путей состоит в поддерживающей терапии. Появление ингибиторов ферментов PARP расширяет возможности поддерживающей терапии рецидивов рака яичников. В данной статье представлен механизм действия PARP-ингибиторов, результаты их клинического изучения, показания к назначению в России и в других странах, а также перспективы расширения этих показаний.

**Заключение.** Внедрение PARP-ингибиторов увеличило эффективность терапии отдельной группы пациенток с рецидивами рака яичников. Одной из задач будущих исследований должна стать разработка новых биомаркеров, позволяющих обогатить популяцию пациенток, которые могли бы получить существенную пользу от терапии препаратами этой группы.

**Ключевые слова:** олапариб, рак яичников, BRCA.

## THE PLACE OF PARP INHIBITORS IN THE THERAPY OF RECURRENT OVARIAN CANCER

**I.A. Pokataev**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective of the study:** is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature, on the present possibilities of the therapy of recurrent ovarian cancer.

**Materials and Methods.** The review comprises the data from Russian and foreign articles, found in PubMed on the subject that have been published over the past 10 years.

**Results.** Despite decisive progress made in recent years in the therapy of recurrent ovarian cancer, practically all patients die from the progression of tumor process. Every new line of chemotherapy for recurrent ovarian cancer provides a shorter remission period in comparison with previous chemotherapy regimen.

Acquired resistance to chemotherapy challenge to seek ways to overcome it and one of such ways is to give maintenance therapy.

Introduction of inhibitors of the enzyme PARP contributes to the maintenance therapy for recurrent ovarian cancer. The article presents the mechanism of action of PARP inhibitors, the results of their clinical trials, indications for their prescription in Russia and other countries, as well as the prospects for expansion of these indications.

**Conclusion.** Introduction of PARP inhibitors increased the effectiveness of therapy in a separate group of patients with recurrent ovarian cancer. One of the objectives of further research is the development of new biomarkers, that allow to enrich a population of patients who could benefit from the therapy with the preparations of this group.

**Keywords:** Olaparib, ovarian cancer, BRCA.

### Стандарт терапии рецидивов рака яичников

С 1980-х годов производные платины — цисплатин и карбоплатин — являются наиболее эффективными препаратами для лечения рака яичников и входят в стандарт химиотерапии первичного рака яичников [1]. Однако, несмотря на высокую изначальную чувствительность рака яичников к химиотерапии, у подавляющего большинства пациенток с распространенными стадиями развиваются рецидивы заболевания, имеющие приобретенную резистентность к химиотерапии и, в частности, к производным платины. Принципы терапии рецидивов рака яичников основаны в первую очередь на вероятности сохранения чувствительности опухолевых клеток к производным платины [1]. Опубликованные в конце 1980-х — начале 1990-х годов исследования продемонстрировали прямую корреляцию между длительностью бесплатинового интервала (интервала времени от последнего введения препарата платины в составе платиносодержащей химиотерапии до прогрессирования заболевания) и эффективностью последующего применения производных платины [2–4]. С тех пор именно на длительности бесплатинового интервала основана клиническая классификация рецидивов рака яичников [5], предусматривающая деление рецидивов на платиночувствительные (длительность бесплатинового интервала более 6 месяцев) и платинорезистентные (длительность бесплатинового интервала менее 6 месяцев).

Стандартом лечения платиночувствительных рецидивов рака яичников является комбинированная платиносодержащая химиотерапия, продемонстрировавшая преимущество перед монотерапией производными платины [6]. Профессиональные сообщества рекомендуют сочетать производные платины с препаратом неплатинового ряда, который, с одной стороны, является потенциально эффективным в отношении карциномы яичников, а с другой стороны, ранее в лечении данной пациентки не применялся [1, 7]. Лишь при длительности бесплатинового интервала более 2 лет возможно полное повторение предыдущего режима химиотерапии [8]. Учитывая немалое число активных при раке яичников препаратов, в настоящее время пациентки с рецидивирующим раком

яичников имеют возможность получить более 6 различных режимов химиотерапии [9]. Однако с каждой новой линией химиотерапии длительность бесплатинового интервала уменьшается, и в конце концов опухоль перестает отвечать на химиотерапию, что в конечном итоге и приводит к летальному исходу [10].

### Перспективы поддерживающей терапии рецидивов рака яичников

Наиболее популярным способом увеличения эффективности химиотерапии явилось внедрение поддерживающей терапии после окончания химиотерапии. Задача поддерживающей терапии заключается в сохранении того эффекта, который был достигнут применением химиотерапии. Экспериментальные данные указывают, что механизмы резистентности опухолевой клетки к химиотерапии производными платины максимальны в начальный период времени после экспозиции с препаратом. В дальнейшем при отсутствии экспозиции с производными платины эти механизмы ослабевают. Продemonстрировано, что концентрация цисплатина, необходимая для гибели 50% клеток колонии, находится в обратной зависимости от интервала времени между двумя экспозициями [11]. Это позволяет онкологам назначить производные платины повторно при частично платиночувствительных (случаи прогрессирования рака яичников в период от 6 до 12 месяцев после окончания последней платиносодержащей химиотерапии) или платинорезистентных рецидивах после одной или нескольких относительно успешных линий неплатиновой химиотерапии [12]. Таким образом, дополнительный контроль роста опухоли после окончания химиотерапии за счет назначения поддерживающей терапии теоретически должен увеличить продолжительность жизни не только вследствие продления ремиссии после химиотерапии, но и вследствие сохранения чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии и прежде всего к производным платины. Значительная длительность поддерживающей терапии ставит перед ней задачу минимальной токсичности и сохранения удовлетворительного качества жизни.

Большие надежды возлагались на паклитаксел как на перспективный цитотоксический препарат для поддерживающей терапии. Во-первых,

это один из самых эффективных при раке яичников препаратов. Во-вторых, в отличие от алкилирующих препаратов и производных платины паклитаксел не обладал выраженным эметогенным эффектом и не увеличивал риск вторичных гемобластозов. В-третьих, паклитаксел является циклозависимым препаратом, поэтому более длительное его применение теоретически позволяет воздействовать на медленно делящиеся клоны клеток [13]. Однако в исследовании SWOG9701/GOG178 применение поддерживающей терапии паклитакселом в течение года после окончания индукционной химиотерапии привело лишь к увеличению выживаемости без прогрессирования, но не к увеличению общей выживаемости пациенток. Значительное увеличение частоты и выраженности нейротоксичности и отсутствие выигрыша в продолжительности жизни не позволили данному поддерживающему режиму закрепиться в клинической практике [14].

Попытка внедрения нового таксанового производного, препарата СТ-2103, в поддерживающую терапию рака яичников также не увенчалась успехом [15]. Отрицательные результаты получены при исследовании поддерживающей терапии с использованием других цитостатиков, в частности топотекана и эпидоксорибуцина [16, 17]. В итоге химиотерапия в рамках поддерживающей терапии в настоящее время не рассматривается.

Определенные успехи поддерживающей терапии при рецидивах рака яичников связаны с применением антиангиогенной терапии. В частности, исследование OCEANS продемонстрировало, что добавление бевацизумаба к химиотерапии карбоплатином и гемцитабином с последующим его продолжением до прогрессирования приводит к статистически значимому увеличению времени без прогрессирования в среднем на 4 месяца. К сожалению, поддерживающая терапия бевацизумабом не привела к увеличению продолжительности жизни пациенток [18].

Похожие данные получены с другим антиангиогенным препаратом — седиранибом в исследовании ICON6: добавление седираниба во время химиотерапии с последующей поддерживающей терапией седиранибом приводит к статистически значимому увеличению време-

ни без прогрессирования по сравнению с плацебо [19]. Однако промежуточные данные по продолжительности жизни указывают на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

К сожалению, многие перспективные препараты, например: ореговомаб, абаговомаб, таномастат, интерферон альфа — оказались неэффективными в поддерживающей терапии первичного или рецидивирующего рака яичников [20].

## Поддерживающая терапия ингибиторами PARP

### Механизм действия PARP-ингибиторов

Семейство белков PARP (поли (АДФ-рибозы) полимеразы) участвует в одной из самых важных систем репарации поврежденных ДНК — эксцизионной репарации азотистых оснований (base excision repair, BER) [21]. Данный механизм репарации основан на восстановлении одноцепочечных повреждений молекулы ДНК, возникающих вследствие воздействия эндогенных и экзогенных факторов [22]. PARP1 является основным действующим белком среди белков данного семейства [23]. Белок PARP2 играет меньшую роль и связывается с комплексом BER на поздних этапах [24–26]. Роль других ферментов семейства PARP до конца не определена [27].

Считается, что ингибирование PARP нарушает работу BER, что, однако, не оказывает негативного влияния на жизнеспособность опухолевой клетки и способность репарировать однонитевые повреждения ДНК за счет функции других путей репарации [28]. Однако в ряде случаев имеет место дефицит функции другого пути репарации ДНК — гомологичной рекомбинации, ответственной за восстановление ДНК после двунитевых разрывов [29]. Такие клетки исходно гиперзависимы от работы BER и в частности PARP, поскольку этот путь репарации предотвращает значительную нагрузку системы гомологичной рекомбинации в условиях ее дефицита [30]. Ингибирование PARP в данных клетках приводит к невозможности репарации возникших повреждений ДНК, что запускает процесс апоптоза. Процесс, когда сочетанное нарушение работы двух систем репарации инициирует апоптоз, был

назван синтетической летальностью [31]. Наиболее частой причиной нефункционирования гомологичной рекомбинации в клетках рака яичников являются мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* [29].

### Клиническое изучение PARP-ингибиторов

#### Олапариб

Первым и наиболее изученным PARP-ингибитором является олапариб. Препарат зарегистрирован во многих странах, в том числе в России, в качестве поддерживающей терапии при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников при условии наличия герминальной или соматической мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* и объективного эффекта на фоне последней платиносодержащей химиотерапии [1, 32]. Одобрение олапариба по этому показанию основано на результатах рандомизированного исследования II фазы (исследование 19) [33].

В данном исследовании принимали участие пациентки с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного рака яичников, которые имели объективный эффект после повторной платиносодержащей химиотерапии. В рамках исследования пациентки рандомизировались в одну из двух групп: группу поддерживающей терапии олапарибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутрь (капсулы) или в группу плацебо в соотношении 1:1. Суммарно в исследование включено 265 пациенток. Исследование проде-

монстрировало преимущество группы олапариба в отношении времени без прогрессирования, но не продолжительности жизни (табл. 1) [34].

Проведенный подгрупповой анализ в зависимости от статуса генов *BRCA1* и *BRCA2* позволил уточнить показания для применения олапариба. В подгруппе с мутациями *BRCA* выигрыш от назначения олапариба был максимальным: медиана времени без прогрессирования увеличивалась с 4,3 месяца в группе плацебо до 11,2 месяца в группе олапариба ( $p < 0,0001$ ). Медиана продолжительности жизни также увеличивалась с 30,2 до 34,9 месяца ( $p = 0,02$ ) [34, 35].

В 2016 году опубликован обновленный анализ результатов исследования 19, при котором медиана длительности наблюдения за пациентами составила почти 6 лет. Анализ показал, что 13% пациенток продолжают лечение олапарибом уже более 5 лет, не имея признаков рецидива заболевания. Если взглянуть изолированно на когорту пациенток с мутацией *BRCA*, то среди них 15% имеют ремиссию и продолжают принимать олапариб более 5 лет [34]. Кроме того, поскольку выявлена целая когорта пациенток с длительной ремиссией на олапарибе, которые не имеют герминальной или соматической мутации *BRCA*, особый интерес представляет изучение генетических изменений в опухолевых клетках, которые привели к столь выраженному эффекту препарата.

Полученные в исследовании 19 результаты явились основанием для инициации проспективного рандомизированного плацебо-контро-

Таблица 1

### Результаты исследования 19, посвященного оценке эффективности поддерживающей терапии олапарибом при рецидивирующем раке яичников [33–35]

Когорта пациенток	Оцениваемые параметры*	Медианы, месяцы		Отношение рисков (95% доверительный интервал)	Значение p
		Олапариб	Плацебо		
Вся популяция (n=265)	Выживаемость без прогрессирования	8,4	4,8	0,35 (0,25–0,49)	<0,0001
	Продолжительность жизни	29,8	27,8	0,73 (0,55–0,96)	0,44
Дикий тип <i>BRCA</i> (n=118)	Выживаемость без прогрессирования	7,4	5,5	0,54 (0,34–0,85)	0,0075
	Продолжительность жизни	24,5	26,6	0,83 (0,55–1,24)	0,37
Мутация <i>BRCA</i> (n=118)	Выживаемость без прогрессирования	11,2	4,3	0,18 (0,10–0,31)	<0,0001
	Продолжительность жизни	34,9	30,2	0,62 (0,41–0,94)	0,02480

\* Время без прогрессирования и продолжительность жизни оценивались после начала приема олапарибом/плацебо в поддерживающем режиме, без включения периода проведения химиотерапии.

лируемого исследования III фазы SOLO-2. В данном исследовании приняли участие 295 пациенток с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного рака яичников, которые закончили платиносодержащую химиотерапию с объективным эффектом. Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 на поддерживающую терапию таблетированной формой олапариба в дозе 300 мг 2 раза в сутки до прогрессирования или на поддерживающую терапию плацебо. Продemonстрировано значительное преимущество группы олапариба над плацебо в отношении выживаемости без прогрессирования, оцененной по данным независимых рентгенологов: медиана увеличивалась с 5,5 до 30,2 месяца ( $p < 0,0001$ ). Данные по продолжительности жизни пока не опубликованы. Лечение олапарибом не привело к ухудшению качества жизни пациенток по сравнению с плацебо [36].

Олапариб продемонстрровал обнадеживающую эффективность не только в качестве поддерживающей терапии, но и в качестве терапии прогрессирующего платинорезистентного рака яичников. В исследовании II фазы препарат назначался пациентам с различными солидными опухолями при условии наличия герминальной мутации *BRCA* [37]. Все пациенты получали терапию олапарибом в дозе 400 мг (капсулы) 2 раза в сутки внутрь. В данном исследовании приняли участие 193 пациентки с платинорезистентным раком яичников. Пациентки ранее получили в среднем 4 линии химиотерапии и имели прогрессирование опухолевого процесса на момент начала лечения олапарибом. Частота объективных эффектов в этой когорте составила 30%. Медиана времени без прогрессирования составила 7 месяцев, а медиана продолжительности жизни — 16,6 месяца. Эти результаты выглядят весьма оптимистично, поскольку выживаемость без прогрессирования и частота объективных эффектов оказались выше, чем эффективность традиционно применяемых режимов химиотерапии [38].

Наиболее частыми нежелательными явлениями олапариба являются тошнота (76%), слабость (66%), рвота (37%), диарея (33%), а также анемия (32%). Преимущественно данные нежелательные явления имеют слабую степень выраженности [33–37]. У пациенток, получавших

олапариб в течение двух лет и более, спектр нежелательных явлений не отличался от такового в общей популяции получавших олапариб пациенток. Каких-либо новых сигналов в отношении безопасности длительного применения олапариба при шестилетней длительности наблюдения не получено [34].

Определенные опасения связаны с описанными случаями развития миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый миелоидный лейкоз. Большинство пациентов с данным осложнением погибают. Однако частота его развития составляет менее 1%. Миелодиспластический синдром выявлялся как в сроки менее 6 месяцев от начала приема олапариба, так и более 2 лет [39]. Учитывая, что миелодиспластические синдромы при раке яичников описывались и до появления PARP-ингибиторов и что все случаи миелодиспластических синдромов выявлены у пациенток с герминальными мутациями *BRCA*, ранее получавших генотоксические цитостатики, роль ингибитора PARP в этиологии данного осложнения не ясна.

#### *Клиническое изучение других ингибиторов PARP*

Другие ингибиторы фермента PARP начали изучаться в клинических исследованиях позже, однако первые результаты их изучения предоставили важную клиническую информацию. Велипариб обладает наименьшей аффинностью к PARP и наименьшей гематологической токсичностью [40]. Это делает безопасным использование велипариба в комбинации с химиотерапией. Опубликованные данные посвящены изучению данного препарата только при раке молочной железы, которые пока не позволяют наметить перспективы его практического внедрения [41, 42]. Данных по раку яичников не представлено.

Токсичность велипариба имеет преимущественно слабую или умеренную степень выраженности. Хотя в исследовании I фазы описаны случаи судорожных припадков [43], в исследованиях II фазы отмечены лишь случаи слабости (26%), тошноты (86%) и лейкопении (40%). В одном случае выявлена тромбоцитопения 4 степени [44, 45].

Нирапариб продемонстрровал высокую эффективность в рамках поддерживающей терапии рецидивирующего рака яичников

и зарегистрирован по данному показанию FDA. Показание для применения нирапариба в США аналогично показанию для применения олапариба в Европе и России, т.е. поддерживающая терапия в случае эффекта повторной платино-содержащей химиотерапии, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива серозного рака яичников высокой степени злокачественности. Однако, в отличие от олапариба, нирапариб одобрен вне зависимости от наличия мутации *BRCA* [46].

Регистрация стала возможна на основании рандомизированного исследования III фазы ENGOT-OV-16/NOVA, дизайн которого практически повторял дизайн исследования 19 [47]. Включались как пациентки с наличием мутации *BRCA*, так и без мутации. При этом статус *BRCA* уточнялся до рандомизации с целью соответствующей стратификации для равномерного распределения пациенток в сравниваемые группы. Другим важным элементом данного исследования, имеющим большое клиническое значение, явилось изучение предиктивной значимости теста на наличие дефицита функции гомологичной рекомбинации ДНК. Данный тест, названный *myChoice HRD*<sup>®</sup>, основан на секвенировании следующего поколения опухолевой ДНК. Его суть состоит в оценке нестабильности генома, которая может быть обусловлена дефицитом функции гомологичной рекомбинации ДНК, возникшей по причинам, отличным от мутации *BRCA*. Предварительные данные указывают, что высокая степень потери гетерозиготности (*loss of heterozygosity*, LOH) в геноме опухолевых клеток указывает на нестабильность их генома, которая может быть вызвана нарушениями в работе гомологичной рекомбинации ДНК [48–50]. Изучаемый в исследовании NOVA тест учитывает степень потери гетерозиготности, а также другие возможные признаки нарушения функции гомологичной рекомбинации: аллельный дисбаланс в теломерах и перестановки крупных фрагментов ДНК. Сумма этих трех показателей образует шкалу HRD (*homologous recombination deficiency*), для которой искусственно выбрано пороговое значение, разделяющее опухоли на HRD-позитивную и HRD-негативную подгруппы.

Анализ всех включенных в исследование пациенток показал статистически значимое

преимущество нирапариба над плацебо в отношении выживаемости без прогрессирования. При этом пациентки с наличием герминальной мутации *BRCA* имели наибольший выигрыш (медиана времени без прогрессирования составила 21 и 5,5 месяца для группы нирапариба и плацебо соответственно, отношение рисков (OR) = 0,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,41). Пациентки без герминальной мутации *BRCA*, но с дисфункцией системы гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках по шкале HRD имели меньший, но все же статистически значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования от назначения нирапариба (OR = 0,38, 95% ДИ 0,24–0,59). Пациентки без герминальной мутации *BRCA* с HDR-негативными карциномами имели еще меньший, но опять же статистически значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования от назначения нирапариба (OR = 0,58, 95% ДИ 0,36–0,92). После получения авторами данных по выживаемости возможно будет сделать выводы относительно предиктивной ценности изучаемых в данном исследовании тестов для уточнения показаний к назначению PARP-ингибиторов.

Исследование III фазы NOVA продемонстрировало, что нирапариб токсичнее олапариба и велипариба. Тромбоцитопения 3–4 степени выявлена в 33,8% случаев, анемия 3–4 степени — в 25,3%, нейтропения 3–4 степени — в 19,6%. Почти в 7% случаев гематологическая токсичность явилась причиной отмены нирапариба. Следует отметить, что частота миелодиспластических синдромов при терапии нирапарибом и плацебо оказалась сопоставимой: 1,4 и 1,1% соответственно [47].

Доклинические данные указывают на способность другого препарата данной группы, рукапариба, блокировать активность не только PARP-1 и -2, но и ряда других белков PARP [51, 52]. Однако клиническое значение такой активности препарата пока не ясно. Тем более имеющиеся данные свидетельствуют, что всю работу в опухолевых и нормальных клетках человека берут на себя PARP-1 и частично PARP-2 [23].

Рукапариб активно изучается в исследованиях ARIEL2 и ARIEL3 при раке яичников. В нерандомизированном проспективном исследовании II фазы ARIEL2 рукапариб назначался

в качестве терапии прогрессирующих платиночувствительных рецидивов рака яичников высокой степени злокачественности вне зависимости от статуса генов *BRCA* [53]. Полученные данные по времени без прогрессирования указывают, что максимальная эффективность выявлена при наличии мутации *BRCA*. На основании этих данных в конце 2016 года FDA одобрило применение рукапариба у пациенток с *BRCA*-ассоциированными рецидивами рака яичников, имевшими прогрессирование заболевания после двух и более линий химиотерапии [54].

В 2017 году представлены первые результаты исследования ARIEL3 — рандомизированного исследования III фазы, посвященного оценке эффективности рукапариба в качестве поддерживающей терапии рецидивов рака яичников [55]. Основные критерии включения в данное исследование оказались крайне схожими с таковыми в исследованиях 19 и NOVA: пациентки с платиночувствительными рецидивами серозного и эндометриоидного рака яичников высокой степени злокачественности и с объективным эффектом по итогам повторной платиносодержащей химиотерапии. В рамках исследования пациентки были рандомизированы либо в группу поддерживающей терапии рукапарибом до прогрессирования, либо в группу плацебо. Исследование так же, как и исследование NOVA, включало изучение теста на дефицит гомологичной рекомбинации, основанного кроме определения герминальных и соматических мутаций *BRCA* на изучении потери гетерозиготности в ДНК опухолевых клеток.

Результаты ARIEL3 оказались похожими на результаты исследования NOVA: анализ общей популяции продемонстрировал статистически значимое преимущество рукапариба над плацебо в отношении выживаемости без прогрессирования (OR = 0,36, 95% ДИ 0,30–0,45). Максимальное преимущество рукапариба над плацебо продемонстрировано в когорте пациенток с мутациями *BRCA* (OR = 0,23, 95% ДИ 0,16–0,34). Несколько меньшая эффективность продемонстрирована в более широкой когорте пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации в опухоли, который регистрировался на основании наличия мутации *BRCA* или на основании высокой степени потери гетеро-

зиготности (OR = 0,32, 95% ДИ 0,24–0,42). Отдельный анализ когорт пациенток с карциномами, имеющими высокую и низкую степень потери гетерозиготности, показал, что данный тест обладает умеренной предиктивной способностью: в когорте высокой степени потери гетерозиготности отношение рисков прогрессирования составило 0,44 (95% ДИ 0,29–0,66), а в когорте низкой степени гетерозиготности — 0,58 (95% ДИ 0,40–0,85). В обеих когортах преимущество рукапариба над плацебо оказалось статистически значимым [56].

Наиболее частными нежелательными явлениями рукапариба были тошнота (75%) и астения (69%). Среди нежелательных явлений, имевших 3–4 степени выраженности, выделяются анемия (19%), а также повышение печеночных трансаминаз (11%). Нейтропения 3–4 степени встречалась в 5% случаев. В итоге в 55% случаев доза рукапариба редуцировалась по причине нежелательных явлений, а в 13% случаев препарат был полностью отменен из-за токсичности [55]. Перекрестное сравнение с результатами клинического изучения других PARP-ингибиторов указывает, что токсичность рукапариба выше, чем олапариба и велипариба, и сопоставима с нирапарибом.

Талазопариб был назван ингибитором PARP II поколения, поскольку считается наиболее сильным ингибитором PARP-1 и -2 [57]. Исследования с данным препаратом инициированы значительно позже других PARP-ингибиторов. В исследовании I фазы, которое включало пациентов с различными солидными опухолями при наличии мутации *BRCA*, в когорте рака яичников частота объективных эффектов достигла 40% [58]. Препарат продемонстрировал обнадеживающую эффективность при других опухолях, в частности раке молочной железы [59]. Клиническое изучение талазопариба проходит при разных солидных опухолях в комбинации с другими цитостатиками и в монорежиме в основном в качестве терапии прогрессирующего опухолевого процесса.

Токсичность талазопариба, судя по первым клиническим данным, выглядит максимальной среди всех PARP-ингибиторов. Кроме тошноты и слабости для данного препарата характерна алоpecia, а также выраженная гематологическая токсичность. В частности, анемия 3–4 степени

выявлена в 35% случаев, тромбоцитопения 3–4 степени — в 19%, нейтропения 3–4 степени — в 15% [59]. Тромбоцитопения оказалась дозолимитирующей токсичностью в исследовании I фазы [58]. Спектр токсичности талазопариба напоминает токсичность традиционных цитотоксических препаратов [57].

### Заключение

Внедрение PARP-ингибиторов увеличило эффективность терапии отдельной группы пациенток с рецидивами рака яичников. На сегодняшний день единственный зарегистрированный в России PARP-ингибитор олапариб рекомендован для применения по очень узкому показанию: поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве высоко-

злокачественного серозного рака яичников с герминальной или соматической мутацией *BRCA1* или *BRCA2* и объективным эффектом после последней платиносодержащей химиотерапии. Одной из задач будущих исследований должна стать разработка новых биомаркеров, позволяющих обогатить популяцию пациенток, которые могли бы получить существенную пользу от терапии препаратами этой группы. Будущее предложенных в клинических исследованиях тестов для оценки дисфункции гомологичной рекомбинации выглядит туманно из-за их невысокой предиктивной способности. Однако окончательные выводы о перспективах данных биомаркерных панелей можно будет сделать после публикации данных по продолжительности жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тюляндин С.А., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Любченко Л.Н., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников // Злокачественные опухоли. — 2015. — № 4, спецвыпуск. — С. 116–126.
2. Markman M., Rothman R., Hakes T. et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. // J Clin Oncol. 1991. V. 9, N 3. P. 389–393.
3. Blackledge G., Lawton F., Redman C., Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. // Br J Cancer. 1989. V. 59, N 4. P. 650–653.
4. Gore M.E., Fryatt I., Wilshaw E., Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. // Gynecol Oncol. 1990. V. 36, N 2. P. 207–211.
5. Wilson M.K., Pujade-Lauraine E., Aoki D. et al. 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent Disease. Annals of Oncology, Volume 28, Issue 4, 1 April 2017, Pages 727–732.
6. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet. 2003 Jun 21; 361(9375):2099–106.
7. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. et al. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32.
8. Mahner S., Meier W., du Bois A. et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. Eur J Cancer. 2015 Feb; 51(3):352–8.
9. Тюляндин С.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и соавт. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина за 1993–2010 годы. // Вестник РАМН. — 2011. — Т. 12. — С. 4–9.
10. Hoskins P.J., Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: A descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer // Gynecologic Oncology. 2005. — V. 97. — P. 862 — 869.
11. Horowitz N.S., Hua J., Gibb R.K. et al. The role of topotecan for extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: an in vitro model. Gynecol Oncol. 2004 Jul; 94(1):67–73.
12. Kaye S.B., Colombo N., Monk B.J. et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval Ann Oncol. 2011 Jan; 22(1): 49–58.
13. Markman M. Maintenance chemotherapy in the management of epithelial ovarian cancer // Cancer Metastasis Rev. 2015. V. 34, N 1. P. 11–7
14. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. // J Clin Oncol. 2003. V. 21. P. 2460–5.



15. Copeland L.J., Brady M.F., Burger R.A., et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy: an NRG oncology study. Paper presented at: the Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer; March 12–15, 2017; National Harbor, Maryland. Abstract LBA2.
16. Pfisterer J., Weber B., Reuss A. et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036–1045.
17. Bolis G., Danese S., Tateo S. et al. Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:74–78.
18. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Oct;139(1):10–6.
19. Jonathan A. Ledermann, Andrew C. Embleton, Fharat Raja et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial *Lancet* 2016; 387: 1066–74.
20. Sakarya D.K., Yetimlar M.H. Is there a current change of maintenance treatment in ovarian cancer? An updated review of the literature. *JBUON* 2016; 21(2): 290–300
21. Herceg Z., Wang Z.Q. (2001). «Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death». *Mutat Res*. 422 (1–2): 97–110.
22. Liu Y., Prasad R., Beard W.A., Kedar P.S., Hou E.W., Shock D.D., Wilson S.H. (2007). «Coordination of Steps in Single-nucleotide Base Excision Repair Mediated by Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1 and DNA Polymerase  $\beta$ ». *Journal of Biological Chemistry*. 282 (18): 13532–13541
23. Amé, J.C., Rolli, V., Schreiber, V., Niedergang, C., Apiou, F., Decker, P., Muller, S., Höger, T., Ménissier-de Murcia, J., de Murcia, G., 1999. PARP-2, A novel mammalian DNA damage dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J. Biol. Chem.* 274, 17860–17868.
24. Mortusewicz O., Amé J.C., Schreiber V. et al. Feedback-regulated poly(ADP-ribose)ylation by PARP-1 is required for rapid response to DNA damage in living cells. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35(22):7665–75.
25. Okano S., Lan L., Caldecott K.W., et al. Spatial and temporal cellular responses to single-strand breaks in human cells. *Mol Cell Biol*. 2003 Jun;23(11):3974–81.
26. Schreiber V., Amé J.C., Dollé P. et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem*. 2002 Jun 21;277(25):23028–36.
27. Cseh A.M., Fábrián Z., Sümegi B., Scorrano L. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase as therapeutic target: lessons learned from its inhibitors. — *Oncotarget*. — 2017.
28. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434, 917–921 (2005).
29. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian Carcinoma. // *Nature*. 2011. V. 474. P. 609–615.
30. Chernikova S., Game J., Brown J. Inhibiting homologous recombination for cancer therapy // *Cancer Biology & Therapy*. — 2012. — Vol. 13, N2. — P. 61–68.
31. Dedes K.J., Wilkerson P.M., Wetterskog D. et al. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle*. 2011 Apr 15;10(8):1192–9.
32. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lynparza (olaparib). 23 October 2014. EMA/CHMP/632090/2014. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human\\_smop\\_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human_smop_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)
33. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer // *N Engl J Med*. 2012. V. 366. P. 1382–92.
34. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. // *J Clin Oncol*. 2016. V. 34 (suppl; abstr 5501).
35. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. // *The Lancet Oncology*. — 2014. — Vol.15, N8. — P.852–861.
36. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Penson R.T., et al: Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. 2017 Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting. Abstract LBA2. Presented March 14, 2017.
37. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R. et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation // *J. Clin. Oncol*. — 2015. — Vol. 33, N 3. — P. 244-250.

38. Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чутия Л.В. и соавт. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников // Вестник РОНЦ. — 2009. — Т. 20, № 2. — С. 34–40.
39. Ricks T.K., Chiu H.J., Ison G., et al. Successes and challenges of PARP inhibitors in cancer therapy. *Front Oncol.* 2015;5:222.
40. Shen Y., Aoyagi-Scharber M., Wang B. Trapping poly (ADP-ribose) polymerase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353:446–57.
41. Rugo H.S., Olopade O.I., DeMichele A, Yau C, van 't Veer L.J., Buxton M.B., et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:23–34.
42. Charles E. Geyer, Joyce O'Shaughnessy, Michael Untch et al. Phase 3 study evaluating efficacy and safety of veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or Cb in combination with standard neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients (pts) with early stage triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 520).
43. Puhalla S., Beumer J.H., Pahuja S. Et al. Final results of a phase 1 study of single-agent veliparib (V) in patients (pts) with either BRCA1/2-mutated cancer (BRCA+), platinum-refractory ovarian, or basal-like breast cancer (BRCA-wt). In: ASCO Annual Meeting Proceedings; 2014.
44. Coleman R.L., Sill M.W., Bell-McGuinn K, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation—an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2015; 137:386–91.
45. Kummar S., Kinders R., Gutierrez M.E. et al. Phase 0 clinical trial of the poly (ADPribose) polymerase inhibitor ABT-888 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2705–11.
46. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm548487.htm>
47. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154–64.
48. Lin K., Sun J., Maloney L., et al. 2701 quantification of genomic loss of heterozygosity enables prospective selection of ovarian cancer patients who may derive benefit from the PARP inhibitor rucaparib. *Eur J Cancer.* 2015; 51:S531–2.
49. Sun J.X., Frampton G, Wang K et al. A computational method for somatic versus germline variant status determination from targeted next-generation sequencing of clinical cancer specimens without a matched normal control. *Cancer Res.* 2014; 74:1893.
50. Coleman R.L., Swisher E.M., Oza A.M., et al. Refinement of prespecified cutoff for genomic loss of heterozygosity (LOH) in ARIEL2 part 1: a phase II study of rucaparib in patients (pts) with high grade ovarian carcinoma (HGOc). In: ASCO Annual Meeting Proceedings; 2016.
51. Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Wang B. Trapping poly(ADP-ribose) polymerase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353:446–57.
52. Wahlberg E, Karlberg T, Kouznetsova E, et al. Family-wide chemical profiling and structural analysis of PARP and tankyrase inhibitors. *Nat Biotechnol.* 2012; 30:283–8.
53. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016
54. US Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to new treatment for advanced ovarian cancer (media release). 19 Dec 2016.
55. Coleman R.L. et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Sep 12 pii: S0140–6736(17)32440–6. [Epub ahead of print].
56. Ledermann J., Oza A.M., Lorusso D. et al. ARIEL3: A Phase 3, Randomised, Double-Blind Study of Rucaparib vs Placebo Following Response to Platinum-Based Chemotherapy for Recurrent Ovarian Carcinoma (OC). *ESMO Congress 2017. Abstract LBA40.*
57. De Bono J.S., Mina L.A., Gonzalez M, et al. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. In: ASCO Annual Meeting Proceedings; 2013.
58. de Bono J., Ramanathan R.K., Mina L. et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov.* 2017 Jun;7(6):620–629.
59. Nicholas C. Turner, Melinda L. Telli, Hope S. Rugo et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 1007).

## АВТОРЫ

Покатаев Илья Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: pokia@mail.ru

Pokataev Ilya Anatolyevich, Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of Department of Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye avenue, 24, e-mail: pokia@mail.ru