

Обновленный анализ – исследование OlympiA: шанс на излечение при раннем и местнораспространенном gBRCA-ассоциированном раке молочной железы

Е. В. Лубенникова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В течение последних лет ингибиторы PARP успешно применяются в лечении BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Новым показанием для применения олапариба стала адъювантная терапия раннего и местнораспространенного HER2-отрицательного рака молочной железы высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA1/2. В данной публикации освещены результаты обновленного анализа исследования OlympiA, изменившие клиническую практику. Адъювантная терапия олапарибом в течение 1 года значительно повысила показатели выживаемости: так, iDFS достигла 82,7% против 75,4% в контрольной группе, а ОВ – 89,8% против 86,4% соответственно. Лечение обладает благоприятным профилем безопасности и не снижает качество жизни. Несмотря на впечатляющие результаты, исследование OlympiA порождает множество вопросов о возможностях интеграции PARP-ингибиторов в современные стандарты лечения раннего РМЖ. Основные спорные моменты и возможные пути их разрешения рассмотрены в данном обзоре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, мутации BRCA, PARP-ингибиторы, олапариб, трижды негативный рак молочной железы, HER2-отрицательный рак молочной железы, адъювантная терапия рака молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Updated analysis – OlympiA study: Chance of cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer

E. V. Lubennikova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

PARP inhibitors have been successfully used in the treatment of BRCA-associated metastatic breast cancer in recent years. Adjuvant therapy for gBRCA carriers with HER2-negative high-risk early-stage breast cancer has become a new indication for the use of olaparib. This publication highlights the results of an updated analysis of the OlympiA trial that has changed clinical practice. Adjuvant treatment with olaparib for 1 year significantly increased survival rates. Four-year iDFS for the olaparib group was 82.7% vs 75.4% for placebo group. Four-year OS was 89.8% in the olaparib group and 86.4% in the placebo group. The treatment has a favorable safety profile and does not reduce quality of life. Despite impressive results the OlympiA study raises many questions about the possibilities of integrating PARP inhibitors into modern standards for the treatment of early breast cancer. The main points of contention and possible ways to resolve them are discussed in this review.

KEYWORDS: breast cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors, olaparib, triple-negative breast cancer, HER2-negative breast cancer, adjuvant therapy for breast cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

PARP-ингибиторы прочно заняли место в стандартах терапии BRCA1/2-ассоциированных опухолей молочной железы, поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы. Показания к применению продолжают расширяться. На сегодняшний день в мире зарегистрированы четыре препарата данной группы: олапариб, талазопариб, рукапариб и нирапариб. PARP-

ингибиторы используются в качестве поддерживающей терапии впервые выявленного рака яичников и рецидива заболевания при платиночувствительной болезни [1–5]. При раке поджелудочной железы олапариб зарегистрирован в качестве поддерживающей терапии у пациентов без признаков прогрессирования на платиносодержащих режимах [6]. При кастрационно-рези-

стентном метастатическом раке предстательной железы ингибиторы PARP показаны к применению в качестве монотерапии как при наличии мутаций *BRCA1/2*, так и при наличии мутаций других генов гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR), а комбинации с НГП применяются вне зависимости от наличия мутаций [7, 8].

В лечении рака молочной железы (PMЖ) используются два препарата – олапариб и талазопариб. До недавнего времени показания были ограничены терапией метастатического HER2-негативного BRCA-ассоциированного PMЖ. В рандомизированных исследованиях III фазы OlympiAD (олапариб) [9] и EMBRACA (талазопариб) [10] PARP-ингибиторы превосходили по эффективности монокимиотерапию по выбору врача, значимо повысив медиану выживаемости без прогрессирования (в исследованиях OR = 0,58 и 0,65 соответственно), демонстрируя преимущества относительно качества жизни вне зависимости от подтипа PMЖ. К тому же на фоне терапии PARP-ингибиторами отмечена рекордная частота объективных ответов, зарегистрированных примерно у 60 % больных. Наибольший выигрыш отмечен в подгруппах с висцеральными метастазами и поражением центральной нервной системы. Такие высокие результаты терапии при метастатическом раке послужили основой для изучения PARP-ингибиторов при раннем PMЖ.

Исследование OlympiA. Эффективность олапариба при раннем BRCA-ассоциированном PMЖ

В 2021 году опубликованы первые результаты исследования OlympiA [11], изменившие стандарты терапии раннего BRCA-ассоциированного рака молочной железы (PMЖ). В исследование III фазы включались пациенты с HER2-негативным BRCA1/2-ассоциированным раком молочной железы высокого риска, завершившие стандартное лечение по поводу ранней стадии болезни. Рандомизация производилась в пропорции 1 : 1 в группы терапии олапарибом или плацебо. Основной целью исследования было оценить выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS), что определялось временем от рандомизации до развития одного из следующих событий: выявление отдаленных метастазов, локорегионарный рецидив инвазивного рака, диагностированный ипсилатеральный инвазивный PMЖ, контралатеральный инвазивный PMЖ, метакронный рак другой локализации, смерть от любой причины. Вторичные конечные точки включали оценку выживаемости без отдаленных метастазов, общую выживаемость (ОВ) и безопасность с оценкой качества жизни.

Все пациенты до начала лечения в исследовании должны были завершить локальное лечение: хирургическое и по показаниям лучевую терапию (допускался интервал 2–12 недель от окончания радиотерапии до начала адъювантной терапии олапарибом) и получить как минимум шесть циклов нео- или адъювантной химиотерапии, содержащей антрациклины, таксаны или оба класса препаратов. Допускалось использование

препаратов платины. Эндокринотерапия и профилактическая терапия бисфосфонатами назначалась согласно локальной практике.

В исследование включались пациенты из групп неблагоприятного прогноза заболевания с трижды негативным раком молочной железы (ТН PMЖ) и с люминальным HER2-негативным PMЖ, у которых высокий риск рецидива определялся по специально разработанной шкале CPS + EG (*прил. 1*).

Авторы исследования определили четыре группы пациентов высокого риска:

- пациенты с ТН PMЖ, не достигшие полной патоморфологической регрессии опухоли после проведенной неоадъювантной химиотерапии (НАХТ);
- пациенты с ТН PMЖ после хирургического лечения без НАХТ с патологоанатомическим размером опухоли более 2 см и (или) наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- пациенты с люминальным HER2-негативным подтипом опухоли, не достигшие полной патоморфологической регрессии после НАХТ и имеющие 3 балла и более по шкале CPS + EG (*прил. 1*);
- пациенты с люминальным HER2-негативным подтипом опухоли после хирургического лечения без НАХТ с морфологически доказанным метастатическим поражением четырех и более лимфоузлов.

Дополнительно проводилась стратификация по суррогатному подтипу опухоли (ТН или люминальный HER2-негативный), варианту химиотерапии (НАХТ или адъювантная), наличию терапии препаратами платины в анамнезе.

С июня 2014 года было рандомизировано 1835 больных, из них 1815 пациентов получили хотя бы один цикл терапии в рамках клинического исследования. Пациенты исследовательской группы получали терапию олапарибом в дозе 300 мг дважды в сутки в течение 1 года. В контрольной группе пациенты получали плацебо, так же дважды в день на протяжении года.

Результаты исследования

На момент публикации первых результатов [11] медиана наблюдения составила 2,5 года. Характеристики пациентов в двух руках исследования были сбалансированными. У большинства больных опухоли имели ТН подтип. Чаще наблюдались мутации гена *BRCA1* (72,3 %). Число пациентов, получавших НАХТ и адъювантную терапию, распределилось поровну. В абсолютном большинстве (93,7 %) наблюдений терапия включала и антрациклины, и таксаны, 26,5 % больных получили препараты платины, преимущественно в неоадъювантных режимах химиотерапии. Характерной для BRCA-ассоциированных опухолей была медиана возраста пациентов, которая составила 42 года в группе терапии олапарибом и 43 – в контрольной.

Адъювантная терапия олапарибом привела к впечатляющему улучшению выживаемости без инвазивного рака: абсолютные различия в 3-летней iDFS составили 8,8 %

в пользу олапариба (85,9 % против 77,1 %; $OR = 0,58$; 99,5 % ДИ: 0,41–0,82; $p < 0,001$). Показатели выживаемости без отдаленных метастазов также имели достоверное преимущество в группе исследуемого препарата и были на 7,1 % выше, чем в контрольной группе (87,5 % против 80,4 %; $OR = 0,57$; 99,5 % ДИ: 0,39–0,83; $p < 0,001$) [11]. При первом анализе показатели 3-летней общей выживаемости статистически значимых различий не достигли, однако терапия олапарибом снизила риск смерти на 32 % по сравнению с терапией плацебо.

Ожидаемо нежелательные явления значимо чаще отмечались в группе лечения олапарибом: 25 % больных потребовалась редукция дозы препарата, однако стоит отметить, что в контрольной группе доза плацебо также редуцировалась в 5,2 % наблюдений. Самыми частыми нежелательными явлениями терапии олапарибом выше III степени явились: анемия (8,7 %), нейтропения (4,8 %), лейкопения (3,0 %), астения (1,8 %) и лимфопения (1,2 %). Переливание компонентов крови потребовалось 53 (5,8 %) больным в когорте олапариба и 8 (0,9 %) пациенткам в контрольной группе. Важно отметить, что частота развития миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в двух группах не отличалась (0,2 % – в группе олапариба, 0,3 % – в группе плацебо).

Досрочно, в связи с развившимися НЯ, лечение прекратили 90 (9,9 %) больных исследовательской группы и 38 (4,2 %) больных контрольной. Несмотря на различия в переносимости лечения, показатели качества жизни больных двух групп оставались высокими весь период наблюдения и не имели статистических различий.

На основании полученных результатов в марте 2022 года FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило применение олапариба для адъювантной терапии раннего BRCA-ассоциированного HER2-негативного РМЖ.

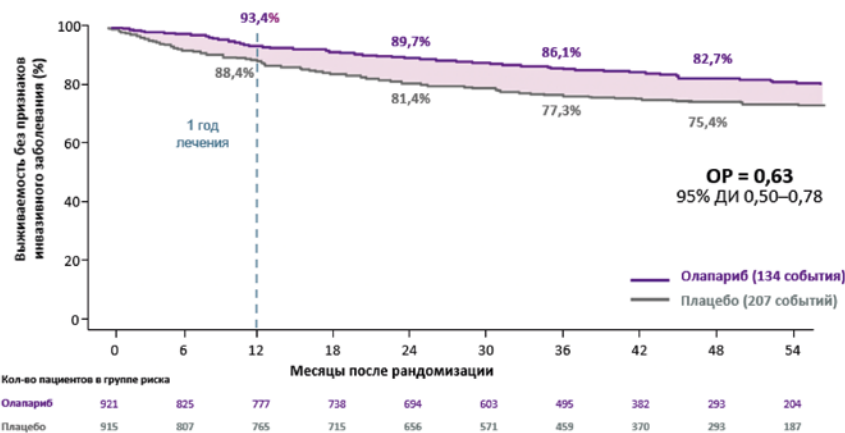


Рисунок 1. Исследование OlympiA. Выживаемость без признаков инвазивного заболевания.

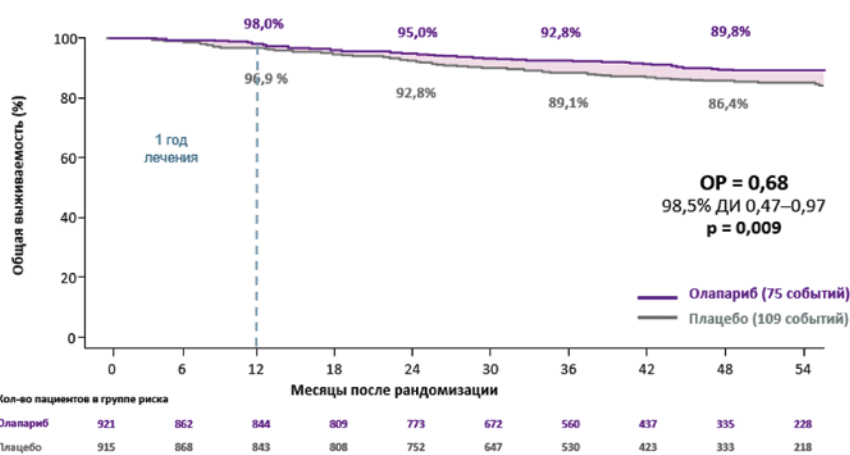


Рисунок 2. Исследование OlympiA. Общая выживаемость.

В 2022 году были представлены более зрелые результаты исследования OlympiA [12, 13], подтвердившие значимость проведения адъювантной терапии олапарибом у больных группы высокого риска. Так 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания в группе терапии олапарибом составила 82,7 % против 75,4 % в группе плацебо (абсолютная разница – 7,3 %; снижение риска развития инвазивного рака или смерти 37 % – $OR = 0,63$; 95 % ДИ: 0,50–0,78) (рис. 1). Сохранялось значимое снижение риска развития отдаленных метастазов: 86,5 % против 79,1 % (разница 7,4 %; 95 % ДИ: 3,6–11,3 %) соответственно. При более длительном наблюдении различия в общей выживаемости достигли статистической значимости, зафиксировано снижение риска смерти на 32 %, 4-летняя ОВ составила 89,8 и 86,4 % соответственно ($OR = 0,68$; 98,5 % ДИ: 0,47–0,97; $p = 0,009$) (рис. 2). Запланированный подгрупповой анализ продемонстрировал преимущества терапии олапарибом по всем оцениваемым показателям, включая и общую выживаемость, для всех подгрупп пациентов независимо от молекулярно-генетического подтипа, характера химиотерапии (неоадъювантная или адъювантная) и типа мутации (BRCA1 или BRCA2). Новых сигналов по безопасности получено не было.

Отдельного внимания заслуживают данные о развитии метастатических опухолей у больных, принявших участие в исследовании. Частота развития контралатерального инвазивного РМЖ была сопоставима в двух когортах: 15 (1,6 %) наблюдений в группе терапии олапарибом и 18 (2 %) – в группе применения плацебо. Однако стоит учитывать, что у 75 % включенных пациенток была выполнена профилактическая мастэктомия второй молочной железы и достоверно судить о рисках контралатерального рака не представляется возможным.

Что касается других метакронных опухолей, частота их развития была вдвое выше в контрольной группе. Опухоли других локализаций за период наблюдения были диагностированы у 23 (2,5 %) больных, получавших плацебо, в то время как в исследовательской группе это число составило 11 (1,2 %). Эти данные, конечно, требуют дальнейшего наблюдения и анализа, но уже сейчас мы можем говорить о возможности с помощью терапии олапарибом снижать риск развития метакронных опухолей, характерных для носителей мутаций генов *BRCA1/2*.

Наличие gBRCA-мутаций при РМЖ сопряжено с повышенным риском метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС). Показано, что частота поражения ЦНС при BRCA1-ассоциированном раке достигает 44 % в общей популяции и возрастает до 55 % при трижды негативном подтипе [14]. В исследовании OlympiA продемонстрировано значимое снижение частоты отдаленного метастазирования, в том числе снижение частоты метастатического поражения ЦНС: в группе терапии олапарибом – 24 пациента (2,6 %), в контрольной группе – 38 (4,2 %), что является чрезвычайно важным с точки зрения прогноза дальнейшего течения заболевания.

Обсуждение

Результаты исследования OlympiA меняют реальную клиническую практику. Аджьювантная терапия олапарибом в течение 1 года позволяет повысить эффективность терапии раннего и местнораспространенного РМЖ для носителей герминальных мутаций *BRCA1/2* с высоким риском прогрессии. Одним из важных выводов, который мы должны сделать, является необходимость расширения тестирования на носительство мутаций при рРМЖ. Наличие мутаций *BRCA1/2* при метастатическом РМЖ уже давно перестало нести исключительно прогностическое значение, определяя чувствительность к высокоэффективной терапии PARP-ингибиторами. При раннем же раке выявление герминальных мутаций *BRCA1/2* долгое время определяло лишь тактику хирургического лечения и объем профилактических мероприятий [15, 16]. Теперь мы осознаем особую важность тестирования у пациенток, которые потенциально могут получить преимущества от назначения олапариба в аджьювантном режиме. Вероятно, следует тестировать всех пациентов с HER-негативным рРМЖ, подходящих по критериям включения в исследование OlympiA, а предпочтение следует отдавать методу секвенирования нового поколения NGS (next generation sequencing, NGS). К сожалению, доступность тестирования остается проблемой в большинстве стран мира: так, по опубликованным данным, около половины пациенток с рРМЖ, имеющих показания, не тестируются на носительство наследственных мутаций [17–21].

Несмотря на впечатляющие результаты, исследование OlympiA порождает множество вопросов о возможностях интеграции PARP-ингибиторов в современные стандарты лечения раннего РМЖ.

Пожалуй, самый очевидный и обсуждаемый – «пост-неоадьювантная» терапия капецитабином. На момент инициации исследования OlympiA терапия капецитабином не являлась стандартом аджьювантной терапии для пациенток с ТН РМЖ, не достигших полного лечебного патоморфоза опухоли после проведенной неоадьювантной химиотерапии и дизайн исследования не допускал проведение аджьювантной терапии капецитабином.

В исследовании CREATE-X [22] доказано значимое улучшение показателей безрецидивной (ОР = 0,58) и общей выживаемости (ОР = 0,52) у больных ТН РМЖ без полного патоморфологического регресса опухоли после НАХТ, получавших «постнеоадьювантную» терапию капецитабином. Важно отметить, что исследование имело несколько лимитирующих факторов: небольшое число рандомизированных пациенток с ТН РМЖ – 296 человек исключительно азиатской этнической принадлежности; не допускалась предшествующая терапия препаратами платины. Опубликованный позже, в 2022 году, метаанализ 13 исследований (15 993 пациентки) доказал значимость аджьювантной терапии капецитабином при ТН РМЖ в отношении снижения риска прогрессирования (ОР = 0,89) и смерти (ОР = 0,83) вне зависимости от этнической принадлежности. Однако ни в одном из представленных исследований не анализировалась подгруппа больных – носителей наследственных мутаций *BRCA1/2* [23].

В своих комментариях-рассуждениях авторы исследования OlympiA и ряд авторов, освещающих данный вопрос, ссылаются на результаты исследований при метастатическом РМЖ. Так в исследованиях OlympiAD (олапариб) и EMBRACA (талазопариб) эффективность терапии PARP-ингибиторами значимо превосходила эффективность монокимиотерапии по выбору врача, при этом около 45 % больных из контрольной группы в качестве терапии выбора получали капецитабин [9, 10]. К тому же имеются данные, что опухоли с базальноподобным подтипом ТН рака нечувствительны к аджьювантной терапии капецитабином. Именно данный подтип ТН рака чаще развивается у носителей мутаций *BRCA*. В исследовании GEICM/CIBOMA [24] предполагалась обязательная стратификация на базальный и небазальный варианты ТН рРМЖ на основе ИГХ определения цитокератинов 5/6 и рецептора эпидермального фактора роста. Аджьювантная терапия капецитабином после проведенной стандартной нео-/аджьювантной химиотерапии значимо снизила риск рецидива болезни лишь в группе небазального подтипа (ОР = 0,53), в то время как в группе с базальным вариантом не имела эффективности (ОР = 0,94).

На основании вышеизложенных фактов авторы делают выбор в пользу аджьювантного назначения именно олапариба в качестве патогенетического лечения при BRCA-ассоциированном рРМЖ, а эти данные и мнение экспертов нашли отражение в международных рекомендациях [25]. Более благоприятный профиль безопасности также дает преимущество терапии олапарибом над капецитабином. На сегодняшний день мы не располагаем

данными о безопасности совместного применения капецитабина и олапариба, в связи с чем использование данной комбинации возможно лишь в рамках клинических исследований.

Адьювантная терапия олапарибом была эффективна вне зависимости от рецепторного статуса опухоли. Что касается пациентов с люминальным HER2-негативным подтипом опухоли, в исследовании OlympiA они представлены малой группой – лишь 17,8%. Ориентируясь на показатели 3-летней iDFS – 77% в группе плацебо (что гораздо ниже, чем в других исследованиях адьювантной терапии при люминальном HER2-негативном подтипе), можно сделать вывод о том, что благодаря разработанной системе CPS + EG (*прил. 1*) авторами была отобрана действительно группа высокого риска.

В качестве еще одной дополнительной опции адьювантной терапии люминального HER2-негативного рМЖ на сегодняшний день мы располагаем результатами исследования MonarchE [26], результаты которого также изменили клиническую практику. Адьювантная терапия абемациклибом в течение 2 лет на фоне стандартной эндокринотерапии продемонстрировала явные преимущества над стандартной эндокринотерапией относительно выживаемости без инвазивной болезни. Абсолютная разница в 4-летних показателях iDFS достигла 6,4% и составила 85,8% в группе абемациклиба против 79,4% в контрольной (OR = 0,65; 95% ДИ: 0,578–0,762; $p < 0,0001$). Данные по общей выживаемости еще незрелые и при последнем анализе достоверных различий не достигли, что является основным предметом дискуссии относительно целесообразности включения абемациклиба в стандарты лечения рМЖ. Несомненно, представляется интересным подгрупповой анализ эффективности терапии абемациклибом у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*, но, к сожалению, дизайн исследования не предполагал стратификации по данному признаку [27]. При этом ряд работ, посвященных лечению метастатического люминального HER2-негативного РМЖ, определяют наличие мутаций *gBRCA2* как фактор, снижающий чувствительность к терапии ингибиторами CDK4/6, к которым относится абемациклиб [28–30].

Таким образом, на сегодняшний день выбор тактики дополнительной адьювантной терапии раннего gBRCA-ассоциированного люминального HER2-негативного РМЖ (олапариб или абемациклиб) ложится на плечи клинициста. Совместное применение абемациклиба и олапариба не изучено и не рекомендовано в связи с высоким риском токсических осложнений, к тому же эффективность такой комбинации вызывает большие сомнения. Так, N. Tung и Judy E. Garber, в своем обзоре [31] предлагают следующее теоретическое обоснование: механизм действия ингибиторов CDK4/6 связан с арестом клеточного цикла на этапе G1/S-фазы, что не позволяет клетке войти в фазу S, которая критически важна для реализации эффекта PARP-ингибиторов, вызывающих двухнитевые разрывы ДНК в процессе деления клеточного ядра.

С точки зрения практикующего врача, было бы интересно расширить когорту с ГР+ HER2 рМЖ. В численном эквиваленте таких пациентов больше, и они представляют очень разнородную группу. Так, опухоли с низкой экспрессией РЭ (экспрессией ниже 10%) формально относятся к ГР+-подгруппе, однако мы не предполагаем высокой эффективности эндокринотерапии, а по прогнозу и ответу на химиотерапию такие опухоли более соответствуют трижды негативному варианту [32–34]. Возможно, при данных ИГХ-характеристиках следовало применять критерии включения как при ТН РМЖ. Клинический интерес также представляет группа люминального HER2-негативного рМЖ с поражением от 1 до 3 лимфоузлов: такие пациентки подлежат хирургическому лечению на первом этапе, и мы не располагаем данными об индивидуальной чувствительности опухоли к системной терапии.

Что касается продолжительности лечения, эмпирически был выбран 1 год терапии олапарибом. Однако мы знаем, что исследования при раке яичников (например, SOLO-1, PRIMA [35, 36]) предполагали терапию как минимум в течение 2 лет или до прогрессирования болезни. Конечно, риски прогрессирования при раке яичников значимо выше и пролонгированная терапия чаще приводила к развитию тяжелых нежелательных явлений, таких как МДЛ и ОМЛ. С другой стороны, поданализ исследования OlympiA показал не только снижение риска прогрессии РМЖ, но и значимое снижение рисков развития метакронных опухолей и поражения ЦНС, что может стать точкой роста для исследований с более продолжительным применением PARP-ингибиторов.

И последний, но не по значимости для врача и пациента, вопрос связан с переносимостью препарата. Как и ожидалось, лечение было сопряжено с развитием ряда нежелательных явлений, также следует учитывать, что все пациенты до рандомизации получили не менее 6 циклов нео-/адьювантной химиотерапии. Тем не менее приверженность терапии в исследовании оказалась высокой: так, минимум 11 месяцев лечения из 12 запланированных завершили 76% больных когорты олапариба, что сравнимо с 82% из контрольной группы (плацебо).

Наиболее частыми причинами отмены терапии стали тошнота и анемия. Выраженная тошнота чаще сопровождала первые циклы терапии и регрессировала по частоте и степени в ходе лечения. До начала терапии следует обсудить с пациентами риски возникновения и пути преодоления данного вида токсичности, рекомендовать антиэметогенную терапию и адаптировать схему для пациента. Показано, что прием олапариба после небольшого перекуса позволяет облегчить тошноту и снизить риск рвоты [37]. Авторами исследования разработан также алгоритм коррекции анемии. Показано прервать прием олапариба до восстановления уровня гемоглобина выше 9,5 г/дл. Если интервал превышал 2 недели, доза олапариба редуцировалась до 250 мг 2 раза в сутки. Лечение полностью завершали, если для

поддержания уровня Hgb выше 9,5 г/дл требовались повторяющиеся переливания эритроцитарной массы. Благодаря такому подходу переливание компонентов крови потребовались 58 (5,8%) больным из группы терапии олапарибом и 8 (0,9%) – из контрольной группы [11 + Supplementary Table S 15A; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>].

Заключение

Исследование OlympiA доказало значимость адъювантного применения олапариба для больных gBRCA-ассоциированным HER2-негативным рРМЖ группы высокого риска. Терапия в течение 1 года позволила достоверно снизить риск рецидива заболевания, развития отдаленных метастазов, в том числе в ЦНС, сократить частоту метастатических опухолей, что в итоге трансформировалось в значимое улучшение показателей общей выживаемости. Предсказуемый и управляемый профиль

безопасности обеспечил высокий уровень приверженности терапии, не отразившись на качестве жизни пациентов.

Герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживаются примерно у 5% больных раком молочной железы, среди пациенток с семейным анамнезом РМЖ и РЯ частота возрастает до 30%. Такие опухоли чаще обладают агрессивными характеристиками и имеют неблагоприятный прогноз, но в то же время отличаются чувствительностью к химиотерапии, высокой частотой достижения полных патоморфологических регрессий на фоне проведения неадъювантного лечения. В реальной клинической практике число больных, которым будет показана адъювантная терапия олапарибом в соответствии с критериями включения в исследование, будет относительно невелико, но именно для этой группы пациентов уже сегодня мы можем значимо повысить шансы на излечение. Важным шагом на пути к реализации этой цели является своевременное генетическое тестирование.

Приложение 1 Система CPS + EG [38]

Система оценки риска рецидива заболевания, основанная на клинико-патологической стадии болезни, учитывающая статус эстрогеновых рецепторов и степень злокачественности опухоли. Предполагает количество баллов от 0 до 6, коррелирующее с риском рецидива. Включает в себя: CS – стадия до лечения, PS – патоморфологическая стадия после неадъювантной химиотерапии, E – статус рецепторов эстрогена, G – степень полиморфизма ядер.

Таблица 1

Клиническая стадия	Балл	Патоморфологическая стадия	Балл	Опухолевый маркер	Балл
I	0	0	0	ГР–	1
IIa	0	I	0	G3	1
IIb	1	IIa	1		
IIIa	1	IIb	1		
IIIb	2	IIIa	1		
IIIc	2	IIIb	1		
		IIIc	2		

Показатели выживаемости при раннем и местнораспространенном РМЖ коррелируют с количеством баллов по шкале CPS + EG.

Таблица 2

Балл по шкале CPS + EG	5-летняя выживаемость без отдаленного метастазирования, % (95% ДИ)	5-летняя опухоль-специфическая выживаемость, % (95% ДИ)
0	98 (88–100)	100
1	94 (88–97)	98 (94–100)
2	87 (82–91)	96 (91–98)
3	79 (72–84)	88 (83–92)
4	63 (54–70)	72 (64–79)
5	43 (29–56)	57 (42–70)
6	22 (3–51)	22 (3–51)

Список литературы / References

1. Ray-Coquard I., Pérol D., Pujade-Lauraine E. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Reply. The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (16): 1574–1575. <https://doi.org/10.1056/nejmc2000644>
2. 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. The Lancet Oncology. 2017; 18 (9): 1274–1284. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
3. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2019; 381 (25): 2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
4. Del Campo J. M., Matulonis U. A., Malander S., et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37 (32): 2968–2973. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02238>
5. Артамонова Е. В., Коваленко Е. И., Снеговой А. В., et al. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов BRCA-

- ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток. *Современная онкология*. 2018; 20 (3): 19–25. https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
- Artamonova E. V., Kovalenko E. I., Snegovoy A. V., et al. Olaparib in maintenance therapy of platinum-sensitive relapses of BRCA-associated ovarian cancer in real clinical practice: First results of an observational study in the Russian patient population. *Modern oncology*. 2018; 20 (3): 19–25. https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
6. Golan T., Hammel P., Reni M., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (4): 317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
 7. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (22): 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
 8. Матвеев В.Б., Халмурзаев О.А., Евсюкова О.И. et al. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2020; 4: 197–206. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
 9. Matveev V. B., Khalmurzaev O. A., Evsyukova O. I. et al. International experience with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Oncourology*. 2020; 4: 197–206. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
 9. Robson M., Im S. A., Senkus E., Xu B., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (6): 523–533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>
 10. Litton J. K. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.* 379, 753–763 (2018). Litton J. K., Rugo H. S., Ethell J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (8): 753–763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>
 11. Tutt A. N., Garber J. E., Kaufman B., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (25): 2394–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
 12. Tutt A. N. J.; Garber J. E.; Gelber R. D. et al. Prespecified Event-Driven Analysis of Overall Survival in the OlympiA Phase III Trial of Adjuvant Olaparib in Germline BRCA1/2 Mutation Associated Breast Cancer. In ESMO Virtual Plenary. Abstract VP1–2022; ESMO: Lugano, Switzerland, 2022.
 13. Geyer Jr C. E., Garber J. E., Gelber R. D., et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology*. 2022; 33 (12): 1250–1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
 14. Atchley D. P., Albaracin C. T., Lopez A., et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (26): 4282–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>
 15. Beitsch P. D., Whitworth P. W., Hughes K., et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: Are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (6): 453–460. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01631>
 16. Yadav S., Hu C., Hart S. N., et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (13): 1409–1418. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02190>
 17. Kurian A. W., Griffith K. A., Hamilton A. S., et al. Genetic Testing and Counseling Among Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA*. 2017; 317 (5): 531–534. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16918>
 18. Kurian A. W., Ward K. C., Howlander N., et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (15): 1305–1315. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01854>
 19. Childers C. P., Childers K. K., Maggard-Gibbons M., et al. National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (34): 3800–3806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.6314>
 20. McCarthy A. M., Bristol M., Domchek S. M., et al. Health care segregation, physician recommendation, and racial disparities in BRCA1/2 testing among women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (22): 2610–2618. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.66.0019>
 21. Knerr S., Bowles E. J., Leppig K. A., et al. Trends in BRCA test utilization in an integrated health system, 2005–2015. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019; 111 (8): 795–802. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz008>
 22. Masuda N., Lee S. J., Ohtani S., et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (22): 2147–2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
 23. van Mackelenbergh M. T., Seither F., Möbus V., et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy: a meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer*. 2022; 166: 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.003>
 24. Lluch A., Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003–11_CIBOMA/2004–01). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (3): 203–213. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00904>
 25. Tung N. M., Zakalik D., Somerfield M. R. Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients with High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J. Clin. Oncol*. 2021; 39, 2959–2961. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01532>
 26. Johnston S. R., Toi M., O'Shaughnessy J., et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023; 24 (1): 77–90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00694-5)
 27. Johnston S. R., Harbeck N., Hegg R., et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (34): 3987–3998. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02514>
 28. Safonov A., Bandlamudi C., Tallon de Lara P., et al. Comprehensive genomic profiling of patients with breast cancer identifies germlinesomatic interactions mediating therapy resistance. *SABCS*. 2021; 82 (suppl 4): abstr GS4–08.
 29. Kim J. Y., Oh J. M., Park Y. H., et al. Which clinicopathologic parameters suggest primary resistance to palbociclib in combination with letrozole as the first-line treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer? *Front Oncol*. 2021; 11: 759150. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.759150>
 30. Bruno L., Ostinelli A., Waisberg F., et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor outcomes in patients with advanced breast cancer carrying germline pathogenic variants in DNA repair-related genes. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100140. <https://doi.org/10.1200/po.21.00140>
 31. Tung N., Garber J. E. PARP inhibition in breast cancer: Progress made and future hopes. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8 (1): 47. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00411-3>
 32. Iwamoto T., Booser D., Valero V., et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (7): 729–734. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.9619>
 33. Deyarmin B., Kane J. L., Valente A. L., et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Annals of Surgical Oncology*. 2013; 20: 87–93. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2588-8>
 34. Gloyeske N. C., Dabbs D. J., Bhargava R. Low ER+ breast cancer: Is this a distinct group? *Am. J. Clin. Pathol*. 141, 697–701 (2014). <https://doi.org/10.1309/ajcp-34cysatwfdpq>
 35. Moore K., Colombo N., Scambia G., et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (26): 2495–2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810858>
 36. Gonzalez-Martin A., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N. Engl. J. Med*. 381, 2391–2402 (2019). Gonzalez-Martin A., Pothuri B., Vergote I., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (25): 2391–2402. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910962>
 37. Madariaga A., Bowering V., Ahrari S., et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30 (7): 903–915. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001288>
 38. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1956–62. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.8469>

Статья поступила / Received 24.03.23
Получена после рецензирования / Revised 31.03.23
Принята в печать / Accepted 05.04.23

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Лубенникова Елена Владимировна.
E-mail: lubennikova@yandex.ru

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Lubennikova Elena V.
E-mail: lubennikova@yandex.ru

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В. Обновленный анализ – исследование OlympiA: шанс на излечение при раннем и местнораспространенном gBRCA-ассоциированном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-51-57>.

For citation: Lubennikova E. V., Artamonova E. V. Updated analysis – OlympiA study: Chance of cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer. *Medical alphabet*. 2023; (10): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-51-57>.

