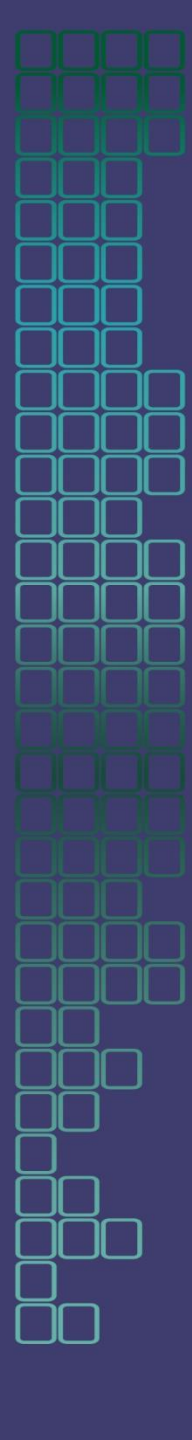


«Современные подходы к диагностике и терапии пациентов с BRCA мутацией мРМЖ»

**Дюжева Кристина Сергеевна- заведующая
дневным стационаром, врач- онколог ГУЗ ОКОД
Ульяновск**

Доклад подготовлен при поддержке компании Пфайзер

A decorative vertical grid pattern of small squares in shades of blue and green is located on the left side of the slide.

Современная терапия *gBRCAm*+ HER2- мРМЖ в эру ингибиторов PARP

**Каким пациентам с мРМЖ необходимо проводить
gBRCAm диагностику?**

Международные клинические рекомендации_gBRCA1/2m тестирование



Проведение **генетического консультирования и определение герминальных BRCA1/2 мутаций** у пациенток с **мРМЖ** необходимо как **можно раньше**, т.к. это может влиять на **возможности терапии**



Определение **герминальных BRCA1/2 мутаций** необходимо **всем пациенткам с мРМЖ** с целью определения кандидатов для назначения терапии PARP ингибиторами



Определение **патогенных вариантов BRCA1/2 мутаций** необходимо **пациенткам с мРМЖ вне зависимости от возраста, семейного анамнеза или фенотипа РМЖ** с целью последующего назначения терапии PARP ингибиторами [I, A]

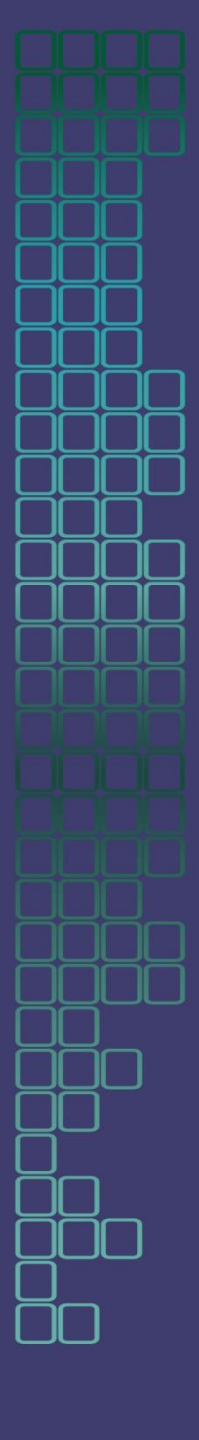
Российские клинические рекомендации_gBRCA1/2m тестирование



- **Рекомендуется** определение методом ПЦР в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах BRCA1/2 и консультация врача-генетика для определения тактики лечения в следующих случаях:
- у женщин с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);
- у женщин с подтвержденным РМЖ в возрасте ≤ 45 лет;
- у женщин ≤ 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
- при первично-множественном РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);
- при РМЖ у мужчин [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Комментарии:** пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не выявлены частые наследственные мутации, следует направлять на расширенное исследование герминальных и/или соматических мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS).



Открытые вопросы применения ингибиторов PARP при ТН и НR+ gBRCAm+ мРМЖ

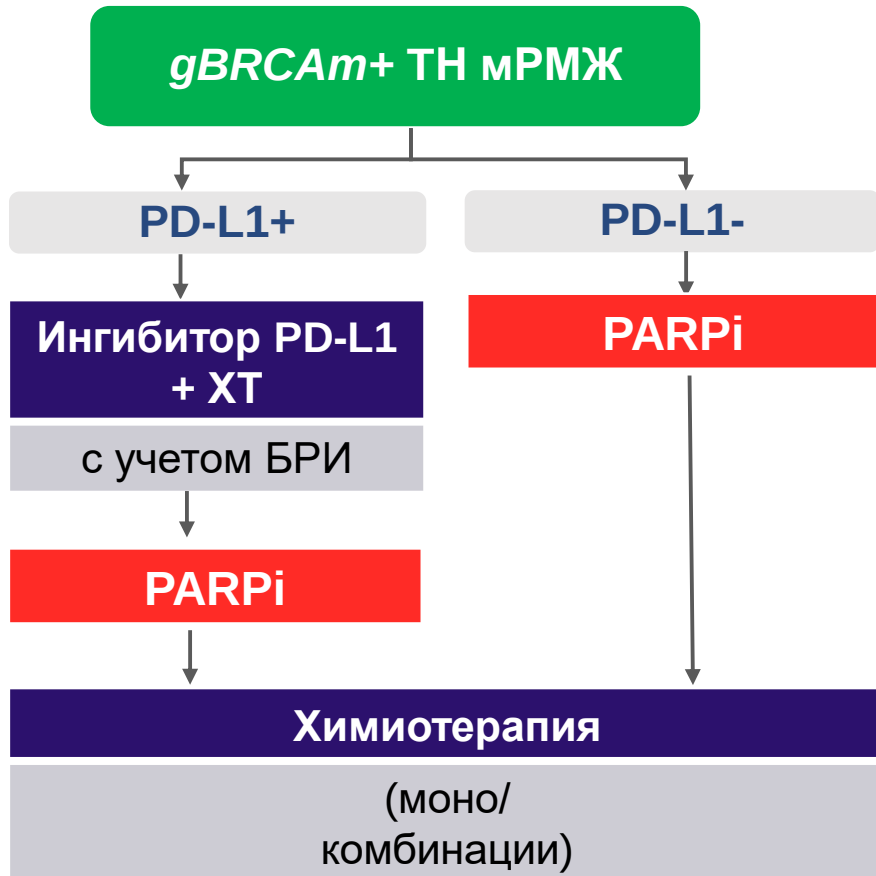
Возможное место PARP ингибиторов в последовательной терапии gBRCAm+ HR+ HER2- мРМЖ



- Возможно рассмотреть назначение ингибиторов PARP в 1-й линии терапии при наличии признаков гормонорезистентности или висцерального криза (NCCN)
- Не требуется исчерпание всех возможностей ЭТ до назначения ингибиторов PARP (ESMO)
- Пациентам с gBRCAm+ HR+ HER2- мРМЖ талазопариб может быть назначен после предшествующей ЭТ (нет указания на ранний или мРМЖ) за исключением случаев, когда они считаются неподходящими для нее (ОХЛП)
- При одновременном наличии gBRCAm и PIK3CAm последовательность таргетной терапии не определена

Международные клинические рекомендации_ингибиторы PARP при gBRCAm+ HR+ мРМЖ

Возможное место PARP ингибиторов в последовательной терапии gBRCAm+ TH мРМЖ



- Важно рассмотреть назначение ингибиторов PARP в 1-2 линии терапии
- Возможно назначение в более поздних линиях, но результаты эффективности более значимы в ранних линиях терапии
- Пациентам с gBRCAm+ TH мРМЖ талазопариб (на основании ОХЛП) может быть назначен после предшествующей ХТ в режиме нео/адьюванта либо линии лечения мРМЖ
- При одновременном наличии gBRCAm и PD-L1 экспрессии последовательность таргетной терапии не определена, ИО + ХТ исследовалась только в 1-й линии

Международные клинические рекомендации_ингибиторы PARP при gBRCAm+ TH мРМЖ



gBRCAm+ TH мРМЖ: олапариб или талазопариб являются предпочтительной опцией терапии.

У небольшой доли пациентов с сочетанием PD-L1-позитивного заболевания и мутацией BRCA1/2 выбор иммунотерапии или ингибитора PARP для лечения 1-й линии остается предметом дискуссий



gBRCAm+ TH мРМЖ: олапариб или талазопариб являются предпочтительной опцией 1-й (PD-L1 CPS <10) и 2-й линий терапии (кат.1).



gBRCA+ HER2- мРМЖ: олапариб или талазопариб должны быть рассмотрены как альтернатива ХТ вне зависимости от статуса HR.

Предшествующая терапия антрациклинами и таксанами не является обязательной. Недостаточно информации для определения оптимальной последовательности между ингибиторами PARP, иммунотерапией и ХТ

Место PARP ингибиторов в
клинических рекомендациях
по терапии
gBRCAm+ HER2- мРМЖ

Международные клинические рекомендации_ингибиторы PARP



gBRCAm+ TH мПМЖ: олапариб или талазопариб являются предпочтительной опцией терапии.
gBRCA+ HR+ мПМЖ: оптимальная последовательность PARPi и ЭТ +/- CDK4/6i не определена.
Использование CDK4/6i предпочтительно перед PARPi с учетом преимуществ в ОВ



gBRCAm+ TH мПМЖ: олапариб или талазопариб являются предпочтительной опцией 1-й (PD-L1 CPS <10) и 2-й линий терапии (кат.1).
gBRCAm+ HR+ мПМЖ: олапариб или талазопариб являются предпочтительной опцией 1-й линии терапии при гормонорезистентности или висцеральном кризе (кат.1).



gBRCA+ HER2- мПМЖ: олапариб или талазопариб должны быть рассмотрены как альтернатива ХТ в 1-3 линиях терапии



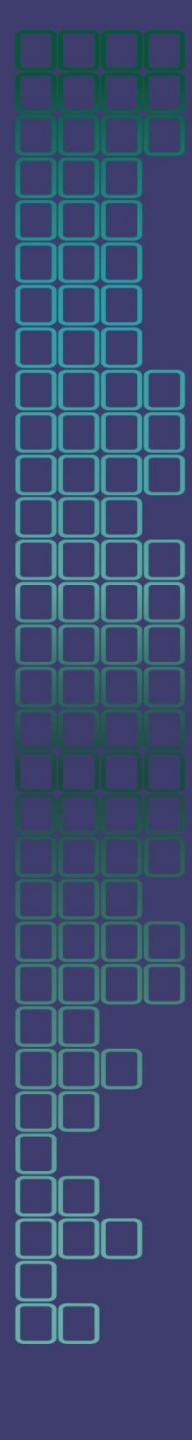
gBRCA+ HER2- мПМЖ: олапариб или талазопариб должны быть рассмотрены как альтернатива ХТ вне зависимости от статуса HR. Предшествующая терапия антрациклинами и таксанами не является обязательной. Для пациентов с HR+ мПМЖ не требуется исчерпание всех возможностей ЭТ

Российские клинические рекомендации_ингибиторы PARP



- Олапариб 600 мг/сутки (в таблетках) внутрь ежедневно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- Талазопариб 1 мг/сутки внутрь ежедневно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Рекомендуются при HER2-негативном раке молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, получавших ранее неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания



Сравнительный анализ клинических исследований EMBRACA и OlympiAD

Цели лечения мРМЖ

Увеличить время до прогрессирования заболевания

Оптимальный
контроль
симптомов

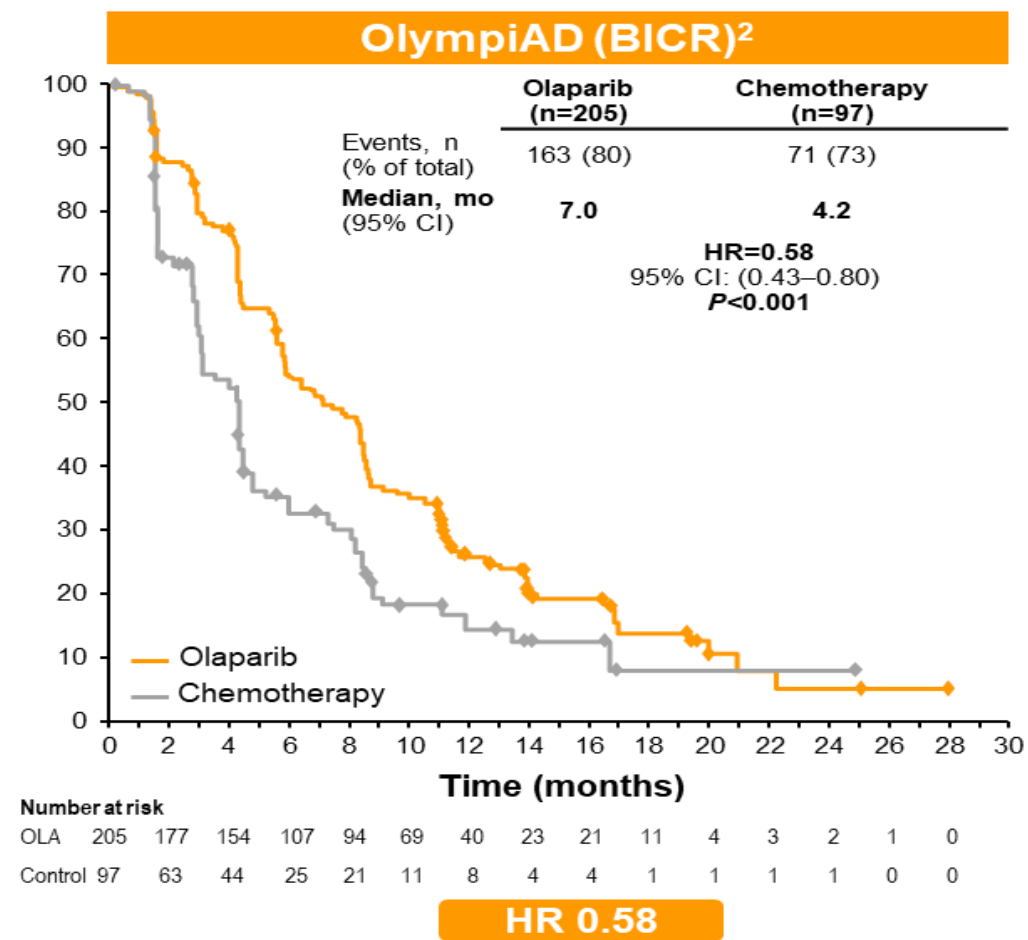
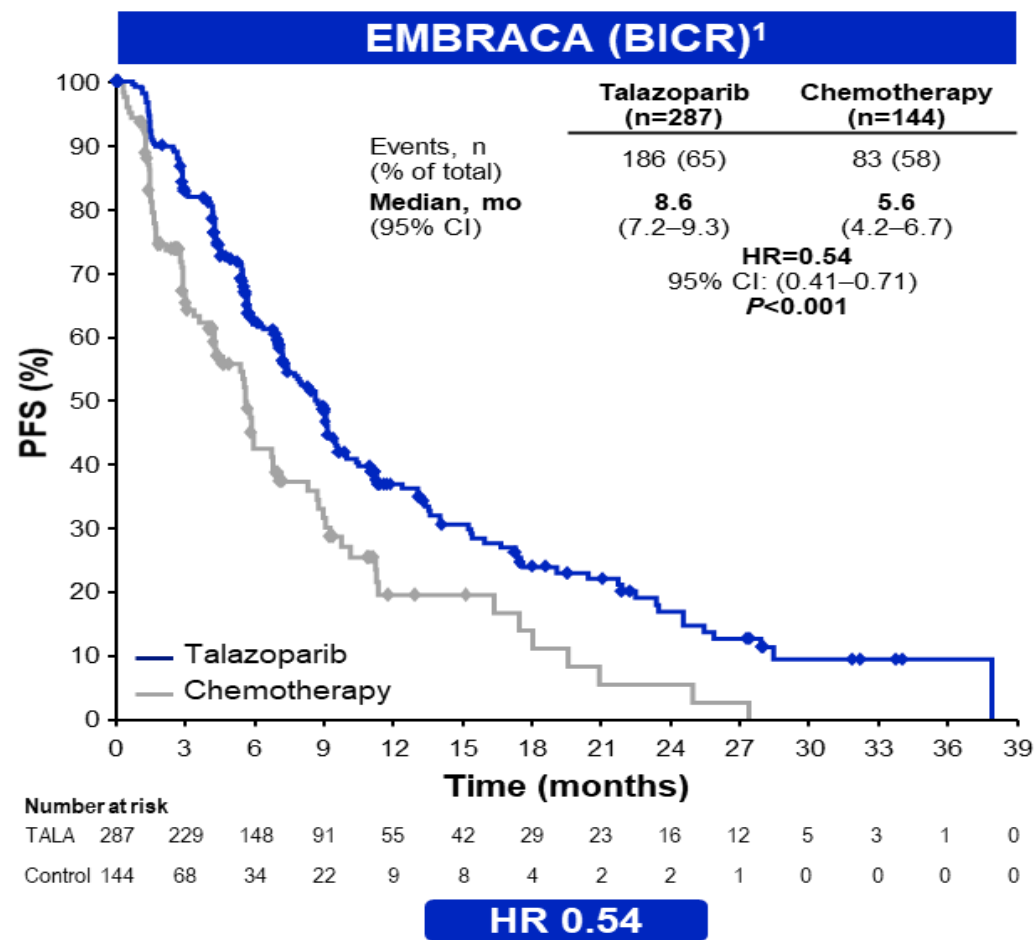
Сохранение или
улучшение
качества жизни

Предотвращение
серьезных
осложнений

Высокая сопоставимость популяций пациентов в РКИ талазопариба и олапариба

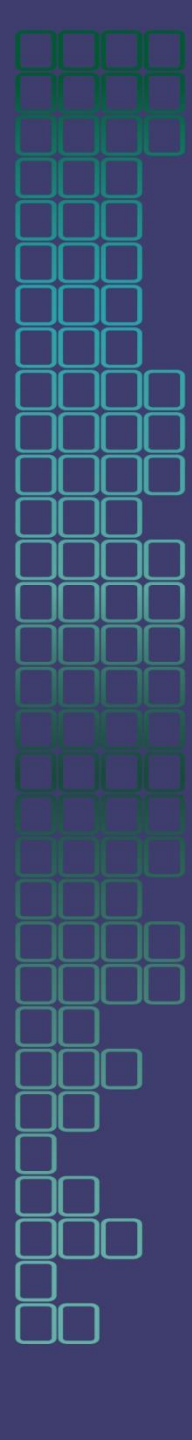
РКИ	EMBRACA ¹ (талазопариб)	OLYMPIAD ² (олапариб)
Популяции пациентов в РКИ очень близки по - биологическому подтипу мРМЖ - линии терапии	• ТН/ HR+ HER2- мРМЖ = 45/ 55%	• ТН/ HR+ HER2- мРМЖ = 50/ 50%
	• ECOG 0- 2	• ECOG 0- 1
	• Препараты платины не раньше 6 мес. после окончания применения в нео/адьюванте	• Препараты платины не раньше 12 мес. после окончания применения в нео/адьюванте
	• 1- 4 линии терапии	• 1- 3 линии терапии

Ингибиторы PARP достоверно снижают риск прогрессирования gBRCAm+ HER2- мРМЖ



Ингибиторы PARP требуют мониторинга ОАК

(%)	EMBRACA ¹				OlympiAD ²			
	Талазопариб (n=286)		ТВВ (n=126)		Олапариб (n=205)		ТВВ (n=91)	
	Все	3/4 ст.	Все	3/4 ст.	Все	3/4 ст.	Все	3/4 ст.
Любая причина	98.6		97.6		97.6		95.6	
3/4 ст.	25.5		25.4		38.0		49.5	
Полная отмена терапии	5.9		8.7		4.9		7.7	
Анемия	52.8	39.2	18.3	4.8	40.0	16.1	26.4	4.4
Нейтропения	34.6	20.9	42.9	34.9	27.3	9.3	49.5	26.4
Тромбоцитопения	26.9	14.7	7.1	1.6	NR	NR	NR	NR
Лейкопения	17.1	6.6	13.5	8.7	11.2	2.4	9.9	3.3



Как улучшить результаты
терапии *gBRCAm+* HER2-
мРМЖ с метастатическим
поражением ЦНС сегодня?

у >50% пациентов с gBRCA1m+ TH мРМЖ развивается метастатическое поражение головного мозга

44 (55)%

gBRCA1m+
(TH) мРМЖ

16,7%

gBRCA2m+
мРМЖ

36%*

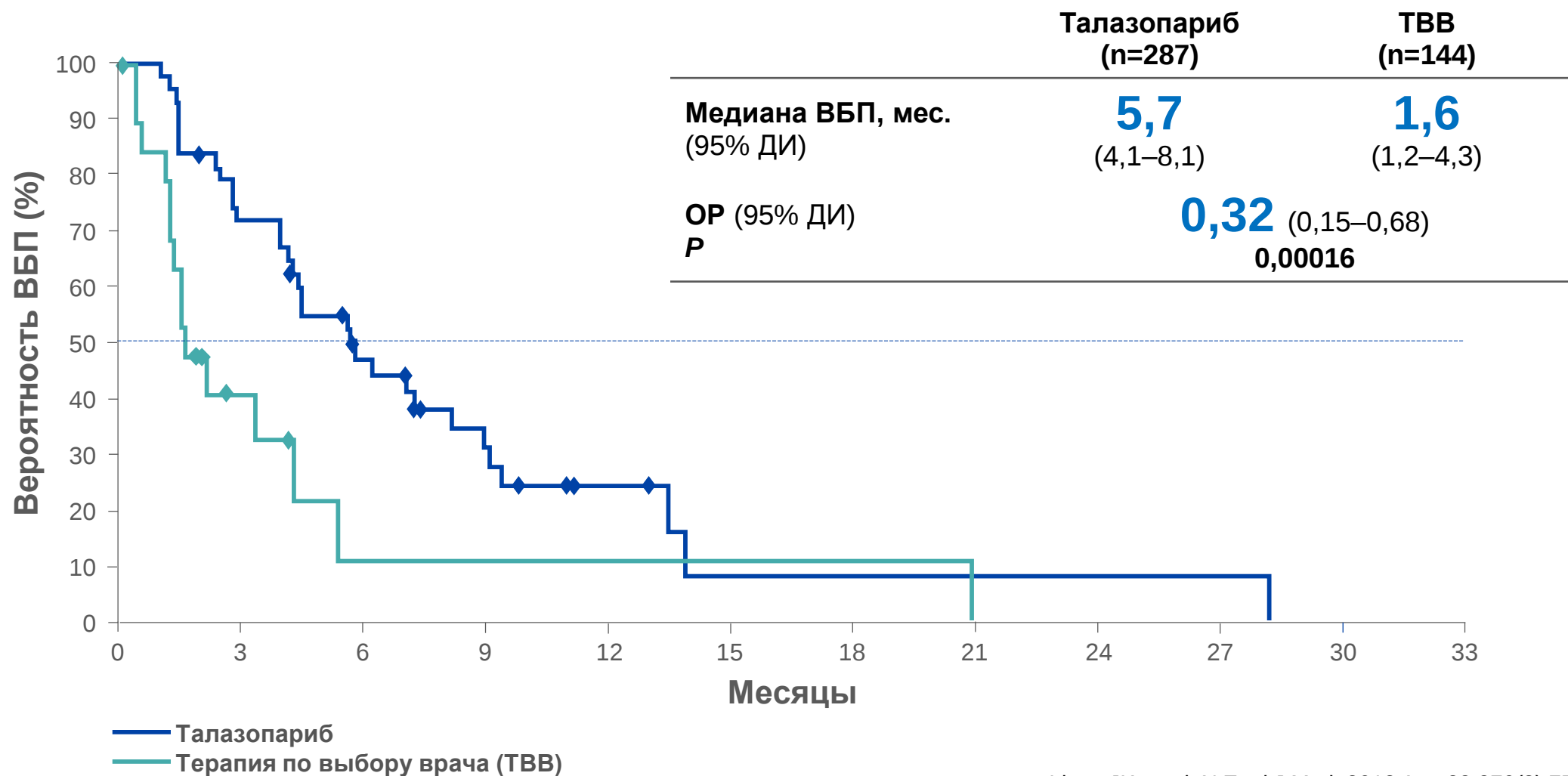
gBRCA1/2m-
TH мРМЖ



- Метастатическое поражение головного мозга ухудшает прогноз ОВ для пациентов независимо от статуса gBRCA и времени развития

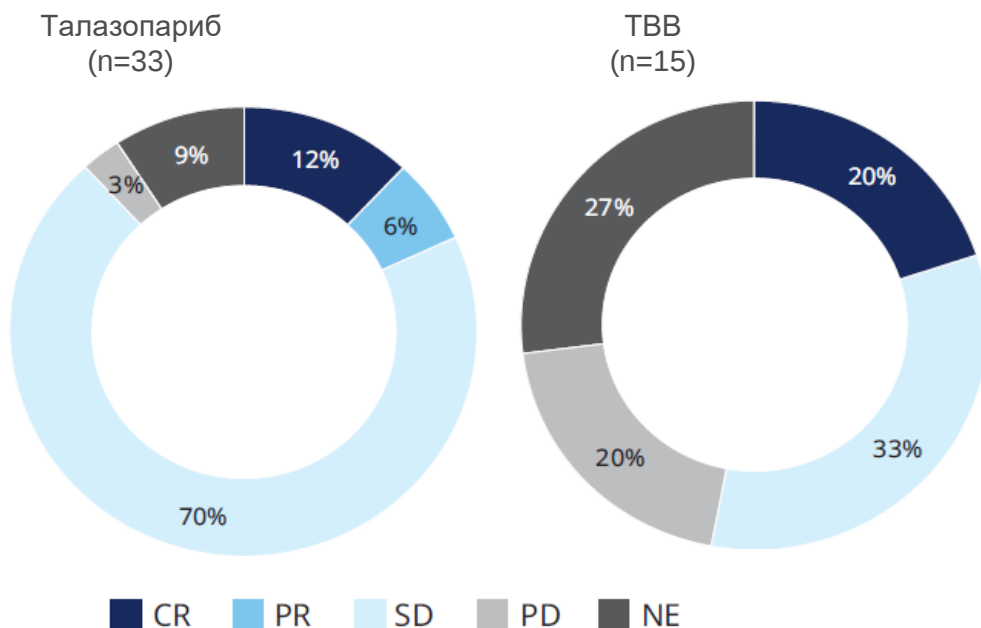
P=0,01 при сравнении с gBRCA1m+ TH мРМЖ

Метастазы в ЦНС: **мВБП = 5,7 мес.** в группе талазопариба, статистически значимое снижение риска прогрессирования или смерти **68%**



Наилучший **интракраниальный** ответ на терапию талазопарибом у пациентов с метастазами в ЦНС (ASCO 2021)

Наилучший ответ на терапию у пациентов с интракраниальными mts



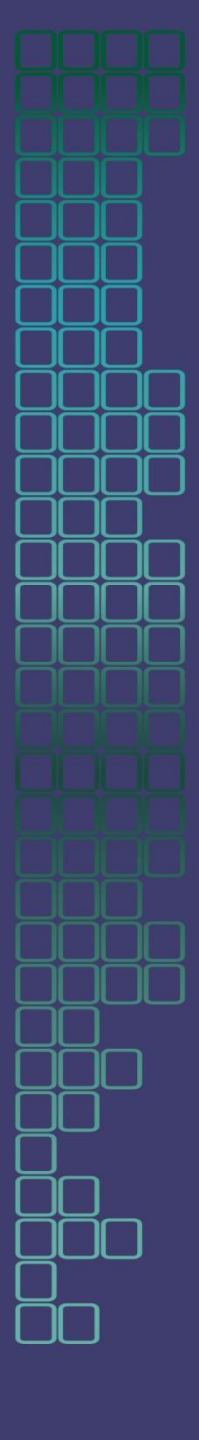
- 93% пациентов в группе талазопариба и 100% пациентов в группе ТБВ получили различные варианты **лучевой терапии ГМ до начала лечения**
- 33 (76,7%) пациентов в группе талазопариба получили последующую терапию (n=19 препараты платины; n=1 олапариб) по сравнению с 15 (75,0%) пациентами в группе ТБВ (n=8 препараты платины; n=2 олапариб)

	Талазопариб (n=43)	ТБВ (n=19)
ЧОО, %	18	20
ОШ (95% ДИ), p	0,78 (0,13 – 5,8); 0,765	
Стабилизация, %	70	33
Длительность ответа, мес.	5,0 (0,1 – 36,0)	2,1 (0,4 – 6,9)

CR = полный ответ, PR = частичный ответ, SD = стабилизация, PD = прогрессирования
ТБВ = терапия по выбору врача
NE = невозможно оценить

PARP ингибиторы в монотерапии при *gBRCA+* HER2- мРМЖ

- **Обеспечивают преимущество в эффективности** в сравнение с ХТ во всех исследуемых подгруппах
- Обладают **управляемым профилем безопасности**, который **не компрометирует качество жизни** пациентов
- **Включены в международные** (ESMO-ABC(5) 2023, NCCN 2023, ASCO 2023) и **российские** (МЗ РФ, АОР, РООМ, RUSSCO) **клинические рекомендации** в качестве важной опции терапии, независимо от вариантов предшествующей терапии



Благодарю за внимание
