

Нові можливості терапії BRCA-асоційованого метастатичного раку грудної залози та раку яєчника високого ступеня злоякісності

Проблема поширеності раку грудної залози (РГЗ) та раку яєчника (РЯ) у світі зумовлює потребу у покращенні якості первинної діагностики та пошуку нових методів лікування онкозахворювань на основі вивчених генетичних мутацій. Наявність мутацій у гені *BRCA* свідчить про зростання ризику розвитку РГЗ, що відкриває можливості для застосування таргетних препаратів у онкологічній практиці.

За ініціативи Всеукраїнської асоціації безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів та підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика 22 травня в онлайн-форматі відбулася Національна науково-практична фахова школа «Сучасна онкомамологія. Підходи до ведення BRCA-асоційованого раку грудної залози». На ній обговорювалися сучасні підходи до ведення хворих на РГЗ, засновані на засадах доказової медицини та сучасних клінічних протоколах.



Завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру, кандидат медичних наук Микола Федорович Анікусько детально висвітлює тему зміни парадигм лікування BRCA-асоційованого РГЗ.

— Сучасні дані свідчать про те, що у 5-10% випадків РГЗ та у 15-20% — РЯ розвиток хвороби зумовлений генетичними факторами. Одним із методів виявлення пацієнтів групи підвищеного ризику розвитку онкозахворювань є проведення генетичного тестування. Після його проходження у медичному закладі пацієнтові має бути надана необхідна інформація про зниження ризику подальшого розвитку онкологічної патології (A.R. de Sabando et al., 2019; J. Balmana et al., 2011). Сьогодні відомо близько 10 генів, пов'язаних із РГЗ, однак особливу увагу слід приділити генам *BRCA1/2*, які були секвеновані в середині 1990-х років групою вчених зі США під керівництвом Марка Х. Скольника (E.R. Gold et al., 2010). Виділяють гермінальні та соматичні мутації гена *BRCA*. Гермінальні мутації виникають у статевих клітинах та успадковуються за аутосомно-домінантним типом, а соматичні відсутні у статевих клітинах, не передаються спадковим шляхом, можуть з'являтися спонтанно в будь-якому типі клітин після народження та в цілому зумовлюють близько 90% всіх злоякісних новоутворень (K.K. Flipski et al., 2014; E. Levi-Lahad et al., 2007). Мутації в генах *BRCA1/2* пов'язують з підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин (РГЗ, РЯ, раку передміхурової, підшлункової залози). Середній кумулятивний ризик розвитку РГЗ у віці до 65-80 років у носія мутації *BRCA1* складає 65%, у носія *BRCA2* — 45%, а у загальній популяції цей показник становить 12,4% (J. Balmana et al., 2011; SEER Stat Fact Sheets. Breast cancer, 2015-2017).

Щоденно у клітинах людського організму відбуваються пошкодження ДНК та її репарація за участю особливих білків і ферментів. Виділяють певні види пошкоджень ДНК: одно- та двониткові розриви, невідповідність вставлення та видалення азотистих основ, об'ємний аддукт (M.J. O'Connor, 2015). Такі зміни ДНК можуть призводити до розвитку раку, однак паралельно з пошкодженням існує механізм репарації цих ділянок. У цьому процесі беруть участь *BRCA1/2*, які є генами-супресорами, їхня роль полягає у пригніченні пухлинного росту та підтриманні стабільності геному. Ці гени залучені у процес регуляції контрольних точок клітинного циклу, а також відповідають за репарацію двониткових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (J.A. Nickoloff, 2017; S.N. Powell et al., 2003). Тобто при виникненні мутацій у генах *BRCA1/2* не буде відбуватися ефективна репарація розривів ДНК, що призведе до геномної нестабільності та як наслідок — появи злоякісної клітини (I. Gorodetska et al., 2019). Виявлення мутацій у гені *BRCA1* є важливим з погляду ранньої діагностики РГЗ та РЯ, оцінки ризику розвитку пухлини у 2-й молочній

залозі у віці 70 років у пацієнток з раніше перенесеним РГЗ. Наявність мутації *BRCA1* у чоловіків не свідчить про розвиток РГЗ, однак пов'язана з 5-кратним збільшенням ризику розвитку раку товстої кишки та 3-кратним — раку передміхурової залози (A.A. Langston et al., 1996; V. Sopik et al., 2015). Виявлення мутацій у гені *BRCA2*, який міститься в 13-й хромосомі (13q12-13), у жінок свідчить про високу ймовірність раннього розвитку РГЗ, зростання ризику виникнення раку матки в 4 рази, у чоловіків — РГЗ у 15 разів та раку передміхурової залози в 4 рази (S. Neuhausen et al., 1997; M. Kralner et al., 1997). Мутації в гені *BRCA1* чітко асоціюються з виникненням потрібного негативного РГЗ (естроген-рецепторнегативний — ER-/прогестерон-рецепторнегативний — PR-/без експресії рецепторів 2 типу до людського епідермального фактора росту — HER2-), а у *BRCA2* — з гормон-рецепторпозитивним (HR+)/HER2- РГЗ (N. Mavaddat et al., 2012; M.J. Larsen et al., 2013).

Сучасний підхід до ведення пацієнтів з BRCA-асоційованим потрібним негативним РГЗ полягає у первинному проведенні неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим розглядом можливостей профілактичного хірургічного втручання. При отриманні повної клінічної відповіді (clinical complete response, cCR) на хіміотерапію пацієнтів включають у групу низького ризику розвитку рецидиву, що визначає відсутність потреби у подальшій променевої терапії (якщо немає уражень лімфатичних вузлів) та хіміотерапії. Однак таким пацієнтам рекомендовано провести профілактичне хірургічне втручання. Якщо cCR після неоад'ювантної хіміотерапії не досягнута, хворих включають у групу високого ризику розвитку рецидиву, що вимагає зміни схеми хіміотерапії. Актуальним та відкритим у такому випадку є питання застосування інгібіторів полі-(АДФ-рибози)-полімерази (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP). Профілактичне хірургічне лікування у таких пацієнтів менш доцільне через високий ризик прогресування (R. Ponzzone, 2019). На жаль, дані Agui та співавт. (2011) свідчать про те, що повний лікувальний патоморфоз після неоад'ювантної хіміотерапії настає тільки у 46% випадків BRCA1-асоційованого РГЗ. На думку L.A. Carey та співавт. (2010), пацієнти з BRCA-мутаціями мають ознаки потрібного негативного РГЗ та базальноподібного РГЗ, вплив останнього зумовлює відсутність повної відповіді на лікування, що створює труднощі у веденні цих пацієнтів.

В еру таргетних препаратів у лікуванні хворих на поширений HER2-негативний РГЗ велике значення надається PARP-інгібіторам, а саме олапарибу (препарат **Лінпарза** фармацевтичної компанії AstraZeneca), який бере участь у блокуванні відновлення однострижкових розривів ДНК і селективно спричиняє загибель BRCA-позитивних ракових клітин, не впливаючи на здорові клітини людського організму.

З метою вивчення ефективності та безпеки олапарибу було проведено порівняльне клінічне дослідження III фази OlympiAD у хворих на метастатичний HER2-негативний РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA1/2* (*gBRCAm*). Усіх учасників (n=302) у співвідношенні 2:1 було рандомізовано у 2 групи. Пацієнтам 1-ї групи призначали олапариб у дозі 300 мг 2 рази на добу, 2-ї — терапію за вибором лікаря (ТВЛ; 42% з них отримували капецитабін, 35% — ерибулін і 16% — вінорелбін). Приблизно 2/3 хворих отримували хіміотерапію з приводу метастатичного процесу, а близько 1/3 учасників раніше призначали платиновмісну хіміотерапію з приводу РГЗ. На момент рандомізації у більшості пацієнтів відмічалася 2 і більше вогнищ метастазування, вісцеральні метастази

мали понад 80% хворих, при цьому 17% — метастази в центральній нервовій системі.

У результаті дослідження було встановлено, що лікування олапарибом забезпечило статистично значуще подовження виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з застосуванням ТВЛ (медіана ВБП збільшилася на 2,8 міс — з 4,2 до 7,0 міс; відносний ризик — ВР — 0,58; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,43-0,8; p=0,0009). Через 6 та 12 міс ВБП склали 54,1 та 25,9% у групі олапарибу і 32,9 та 15,0% у групі ТВЛ відповідно (M. Robson et al., 2017; N.M. Tung, 2018). В усіх проспективно заданих підгрупах лікування олапарибом відмічався нижчий ризик прогресування чи смерті порівняно з ТВЛ, однак слід враховувати певні обмеження щодо підтвердження статистичної достовірності у підгрупах. У групі олапарибу порівняно з групою ТВЛ виявлено нижчий ризик прогресування захворювання як при HR+/HER2- (медіана ВБП складала 8,3 проти 5,1 міс відповідно; ВР 0,82; 95% ДІ 0,55-1,26), так і при потрібному негативному РГЗ (ВБП сягала 5,6 проти 2,9 міс відповідно; ВР 0,43; 95% ДІ 0,29-0,63; M. Robson et al., 2017). Кращі показники медіани ВБП зафіксовано у групі олапарибу, ніж у групі ТВЛ, при наявності метастазів у легенях/плеврі (5,7 проти 3,0 міс; ВР 0,59; 95% ДІ 0,41-0,88) та печінці (5,6 проти 2,9 міс; ВР 0,73; 95% ДІ 0,48-1,15; N.M. Tung et al., 2018). У пацієнтів з метастазами у головному мозку, які приймали олапариб, медіана ВБП дорівнювала 8,3 (4,2-11,3) міс, тоді як у групі ТВЛ — 2,8 (1,4-8,0) міс (ВР 0,5; 95% ДІ 0,19-1,58), що свідчить про покращення ВБП у 3 рази у хворих, яким призначали олапариб (N.M. Tung et al., 2018). Частота об'єктивної відповіді у групі олапарибу була у 2 рази вища, ніж у групі ТВЛ, і складала 59,9 та 28,8% відповідно. Медіана ВБП до другого прогресування (ВБП2) у групі олапарибу збільшилася на 3,9 міс — з 9,3 до 13,2 міс порівняно з групою ТВЛ (ВР 0,57; 95% ДІ 0,4-0,83; p=0,0033; M. Robson et al., 2017). На момент фінального аналізу медіана загальної виживаності (ЗВ) складала 19,3 міс у групі олапарибу та 17,1 міс — у групі ТВЛ (ВР 0,9; 95% ДІ 0,66-1,23; p=0,513), що свідчить про відсутність статистично достовірної різниці між групами. Кількість пацієнтів у дослідженні була недостатньою для виявлення достовірних відмінностей за ЗВ (M. Robson et al., 2017). Крім того, у пацієнтів, які отримували олапариб, відмічалася подовження часу до погіршення стану за Шкалою глобальної якості життя порівняно з групою ТВЛ (M. Robson et al., 2017). Побічні реакції ≥ 3 ступеня тяжкості в осіб, які отримували олапариб, відмічалися рідше, ніж у групі ТВЛ (M. Robson, 2017).

Таким чином, OlympiAD — порівняльне клінічне дослідження III фази з вивчення ефективності та безпеки олапарибу та ТВЛ у популяції хворих на метастатичний HER2-негативний РГЗ з *gBRCAm*, результати якого розширили можливості терапії у таких пацієнтів.

Для доповнення даних, отриманих у дослідженні OlympiAD, було проведено відкрите непорівняльне багаточентрове міжнародне дослідження IIIb фази LUCY щодо застосування олапарибу при метастатичному HER2-негативному РГЗ з мутацією генів *BRCA1/2*. Медіана ВБП у цьому дослідженні у групі олапарибу складала 8,11 міс, 6-місячна ВБП — 63,8%, 12-місячна ВБП 25,5%, що підтверджує результати дослідження OlympiAD та свідчить про клінічну ефективність олапарибу у пацієнтів з метастатичним HER2-негативним РГЗ з *gBRCAm* (K.A. Gelmon et al., 2020).

Нові можливості у лікуванні неметастатичного HER2-негативного РГЗ з *gBRCAm* вивчаються у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази OlympiA.

Продовження на стор. 34.

Нові можливості терапії BRCA-асоційованого метастатичного раку згрудної залози та раку яєчника високого ступеня злоякісності

Продовження. Початок на стор. 33.

У дослідженні беруть участь пацієнти з HER2-негативним раннім РГЗ з *gBRCAm*. Завданням дослідження є вивчення ефективності та безпеки олапарибу порівняно з плацебо у пацієнтів з високим ризиком рецидиву після проведенного стандартного лікування РГЗ (A. Tutt et al., 2017).

На думку експертів Європейської школи онкології та Європейського товариства медичної онкології (ESO-ESMO), у пацієнтів з поширеним *gBRCA*-асоційованим HR+ РГЗ оптимальна послідовність застосування інгібіторів PARP, ендокринної терапії та інгібіторів циклінзалежних кіназ 4 і 6 (CDK4/6) невідома. Однак, враховуючи перевагу інгібіторів CDK4/6 щодо ЗВ, їх краще призначати перед інгібіторами PARP. У рекомендаціях ESO-ESMO ABC 5 зазначено, що монотерапія інгібітором PARP (олапарибом чи талазопарибом) супроводжується покращенням ВБП, якості життя із прийнятним профілем токсичності. Результати показують, що будь-яка перевага щодо ЗВ може бути обмежена першою лінією терапії. Монотерапія інгібітором PARP (олапариб чи талазопариб) також є варіантом лікування пацієнтів з поширеним потрійним негативним РГЗ та *gBRCAm*, якому слід надавати перевагу. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) також зазначено, що олапариб слід розглядати як пріоритетний варіант лікування пацієнтів із поширеним *gBRCA*-асоційованим РГЗ.

Таким чином, терапія олапарибом продемонструвала істотні переваги в серії клінічних досліджень порівняно зі стандартною терапією у пацієнтів з метастатичним потрійним негативним і HR+/HER2-негативним РГЗ, асоційованим з *gBRCAm*. Крім того, олапариб має задовільний профіль безпеки й переносимості, що дозволяє лікувати хворих на метастатичний HER2- РГЗ з *gBRCAm* без призначення хіміотерапії.

* * *



Під час мультидисциплінарного конгресу «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування та реабілітації» (20-29 травня) онкогінеколог Медичного центру Mediland Ліна Миколаївна Гірагосова розповіла про нові можливості першого етапу лікування РЯ, асоційованого з *BRCA*-мутаціями.

— Згідно з даними Глобальної обсерваторії раку (GLOBOCAN, 2020), яка збирає інформацію про поширеність раку у всьому світі, станом на 2020 р. РЯ діагностовано у 313 959 жінок. Запущена форма раку була виявлена у 60% пацієток з уперше встановленим РЯ. За даними Національного канцер-реєстру України за 2020 р., станом на 2018 р. зареєстровано 3539 нових випадків РЯ, більшість з яких діагностовано на III-IV стадіях. Близько 24,6% цих хворих не прожили й 1 року. Тому особливу увагу слід приділяти ранній первинній діагностиці РЯ, що визначатиме подальшу ефективність терапії та прогноз для пацієнтки.

Фізикальне обстеження (гінекологічний огляд) дозволяє діагностувати асцит та пропальпувати пухлину за її наявності. Діагностична візуалізація новоутворення проводиться за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії органів черевної порожнини й таза. Важливо також визначати рівень онкомаркера (CA-125) та виконати біопсію пухлини. Лапароскопічна діагностика допомагає провести стадіювання РЯ та прицільно взяти матеріал для патоморфологічного дослідження. Це дозволяє визначити гістотип пухлини та планувати наступні етапи лікування.

Для кожного гістотипу РЯ характерні певні мутації та молекулярні аберації. Найчастіше (у 70% усіх випадків РЯ) фіксують низькодиференційований серозний РЯ високого ступеня злоякісності, для якого характерна наявність мутації генів *BRCA1/2* (R.L. Coloman et al., 2013). Позитивний *BRCA*-статус при серозному РЯ може свідчити про ефективність препаратів платини, а також дозволяє застосувати новий вид підтримуючої таргетної

терапії з використанням PARP-інгібіторів та персоналізувати лікування (K. Moore et al., 2018; Pujade-Lauraine et al., 2017). У рекомендаціях NCCN (2019) зазначено, що тестуванню на виявлення мутацій *BRCA* підлягають пацієнтки з епітеліальним РЯ (у тому числі раком маткових труб і яєчникомі подібною перитонеальною карциномою) будь-якого віку, а в настановах та ESMO та Європейського товариства онкогінекологів (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) – що тестування на наявність *BRCA*-мутацій рекомендовано всім пацієнткам із немущинозним РЯ. Наявність *BRCA*-мутацій визначають методами полімеразної ланцюгової реакції (дозволяє виявити часті гермінальні мутації) та секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS), що відкриває можливість для діагностики частих і рідкісних гермінальних мутацій. Оптимальним зразком для NGS є гістологічний блок з пухлинною тканиною, що дозволяє діагностувати 100% всіх можливих випадків мутацій у генах *BRCA* (B.T.J. Hennessy et al., 2010).

Стандартом лікування поширеного РЯ є первинна чи інтервальна циторедуктивна хірургічна операція. У рекомендаціях ESMO зазначено, що повна резекція пухлини при первинній циторедукції є головною метою хірургічного втручання та найважливішим прогностичним фактором у пацієток із поширеним РЯ. A. du Bois та співавт. (2009) показали, що у пацієток, у яких виконана повна резекція пухлини, ЗВ була кращою, ніж у хворих, у котрих оперативне лікування проведене в субоптимальному об'ємі з резидуальною пухлиною після оперативного втручання. ЗВ у пацієток з IV стадією захворювання при відсутності резидуальної пухлини вища, ніж у хворих з наявністю мінімальної залишкової пухлини (W.E. Winter et al., 2008).

Загальноприйнятим стандартом системної хіміотерапії при РЯ вважається застосування комбінації паклітакселу та карбоплатину 1 раз на 3 тижні. Однак результати такої терапії не ідеальні (медіана ВБП сягає 12-18 міс, 5-річна ЗВ <35%), що зумовило потребу у пошуку альтернативних варіантів. Зокрема, з цієї метою застосовують паклітаксел щотижнево, фракційований паклітаксел в ослаблених пацієток, внутрішньочеревну хіміотерапію на основі препаратів платини у хворих із III стадією після первинної операції з наявністю залишкової пухлини <1 см чи гіпертермічну внутрішньочеревну хіміотерапію під час інтервальної циторедукції після неoad'ювантної терапії при III стадії захворювання (J.A. Ledermann et al., 2013; R.A. Burger et al., 2011; A. M. Oza et al., 2015).

Після лікування РЯ часто відмічаються рецидиви, що зумовлює зниження ефективності препаратів платини, скорочення безрецидивного періоду та труднощі у подальшій терапії. Тому покращення першої лінії терапії поширеного РЯ є оптимальною точкою для досягнення бажаного ефекту лікування (L.C. Hanker et al., 2012). Для запобігання рецидиву РЯ після першої лінії лікування (циторедукції та хіміотерапії) часто призначають підтримуючу терапію для продовження тривалості періоду ремісії чи запобігання та відстрочення розвитку рецидиву РЯ. Як підтримуючу терапію застосовують PARP-інгібітори й антиангіогенні препарати.

Одним із PARP-інгібіторів є олапариб, який блокує ефективну репарацію одноланцюгових розривів ДНК і призводить до загибелі клітин пухлини. Ефективність та безпеку препарату як підтримуючої терапії у хворих з уперше діагностованим *BRCA*-асоційованим РЯ вивчали у дослідженні III фази SOLO-1. У дослідження були включені пацієнтки з уперше діагностованим серозним чи ендометріїдним РЯ високого ступеня злоякісності (III-IV стадії за FIGO), раком маткових труб чи первинним перитонеальним раком, наявністю гермінальної чи соматичної *BRCA*-мутації, яким проводили попередню циторедукцію (первинну чи інтервальну), та наявністю повної або часткової відповіді на платиновмісну хіміотерапію. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 в групу олапарибу у дозі 300 мг 2 р/добу та групу плацебо, між якими не було вірогідних відмінностей за типом та результатами циторедуктивних операцій і кількістю циклів хіміотерапії (K. Moore et al., 2018). Лікування проводили до прогресування захворювання. За відсутності ознак прогресування

пацієнтки припиняли лікування через 2 роки, а хворі з частковою відповіддю на терапію могли отримувати лікування більше ніж 2 роки. Медіана 5-річної ВБП складала 56,0 міс у групі олапарибу та 13,8 міс – у групі плацебо (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,43), у 48% пацієток, які приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалось рецидивів протягом 5 років спостереження. Крім того, 2-річна підтримуюча терапія олапарибом після закінчення основного лікування сприяла зменшенню ризику прогресування захворювання чи смерті на 67% (S. Banerjee et al., 2020). Різниця значень ВБП відмічалась у двох групах залежно від хірургічного лікування. Медіана ВБП у пацієток, у яких було проведено повну циторедукцію, у групі олапарибу не була досягнута, а у пацієток, котрі приймали плацебо, складала 15,3 міс (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,46), тоді як за наявності залишкової пухлини медіана ВБП у хворих, які приймали олапариб, становила 29,4 міс, а плацебо – 11,3 міс (ВР 0,44; 95% ДІ 0,25-0,77). Отримані дані свідчать про більшу ВБП у пацієток, яким було проведено повну циторедукцію. Переваги від прийому олапарибу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо відмічалися як при наявності, так і при відсутності залишкової пухлини. Крім того, проведення первинної циторедукції сприяло більш вираженому зростанню ВБП, ніж інтервального циторедуктивного втручання. Медіана ВБП при первинній циторедукції у групі олапарибу не була досягнута, у групі плацебо складала 15,3 міс (ВР 0,31; 95% ДІ 0,21-0,46); медіана ВБП при інтервальній циторедукції у пацієток, котрі приймали олапариб, дорівнювала 33,6 міс, у хворих, яким призначали плацебо, – 9,8 міс (ВР 0,37; 95% ДІ 0,24-0,58; S.A. Mathews et al., 2019). Ефективність олапарибу порівняно з плацебо була продемонстрована за всіма вторинними кінцевими точками (медіаною часу до першої подальшої лінії терапії/смерті, медіаною ВБП2, медіаною часу до другої лінії подальшої терапії/смерті). Дані щодо медіани ЗВ – у процесі статистичної обробки. Після першого рецидиву 35% пацієток, які отримували плацебо, перейшли на терапію PARP-інгібіторами (S. Banerjee et al., 2020).

У разі прийому олапарибу найчастіші побічні явища включали шлунково-кишкові розлади (нудоту та блювання), загальну слабкість, анемію. Після 5-річного спостереження профіль безпеки залишався стабільним. Більшість побічних явищ були керовані шляхом переривання терапії й модифікації дози без подальшої потреби у повній відміні лікування. Тільки 11,5% хворих у групі олапарибу припинили лікування через побічні явища (K. Moore et al., 2018).

Позитивні результати дослідження SOLO-1 актуалізують питання щодо лінії використання олапарибу в підтримуючій терапії пацієнтів з РЯ. Якщо використовувати олапариб у першій лінії лікування пацієток з *BRCA*-асоційованим РЯ, то можна отримати найдовший безрецидивний період порівняно з іншими лініями лікування цієї патології. Також більша кількість пацієнтів з РЯ зможе отримати підтримуючу терапію в першій лінії лікування, ніж при першому рецидиві захворювання. Терапія олапарибом також сприяла 3-разовому збільшенню безрецидивного періоду у пацієток із вперше діагностованим поширеним РЯ з мутацією *BRCA* (K. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

На основі результатів подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази SOLO-1 були затверджені показання до призначення олапарибу як підтримуючої терапії першої лінії при РЯ. У рекомендаціях NCCN (2021) зазначено про можливість використання цього препарату як підтримуючої терапії у пацієток з ендометріїдним чи серозним РЯ II-IV стадії, при наявності гермінальної чи соматичної *BRCA*-мутації з повною або частковою відповіддю на лікування препаратами платини.

Отже, варто пам'ятати про те, що з кожним рецидивом РЯ чутливість до терапії препаратами платини знижується, а тривалість безрецидивного періоду скорочується, це зумовлює потребу у використанні сучасних таргетних препаратів як підтримуючої терапії.

* * *

Таким чином, у серії клінічних досліджень були продемонстровані ефективність і безпека застосування олапарибу (Лінпарза) у пацієнтів з *BRCA*-асоційованими метастатичним РГЗ та серозним/ендометріїдним поширеним РЯ високого ступеня злоякісності, що відкриває нові можливості їх лікування.

Підготувала Ірина Неміш



МОЖЛИВІСТЬ

МРІЯТИ

ЛІНПАРЗА — єдиний* PARP-інгібітор, схвалений в Україні до застосування в якості підтримуючої монотерапії **ВПЕРШЕ** виявленого поширеного раку яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 у разі відповіді пухлини на **ПЕРШУ ЛІНІЮ** платиновмісної хіміотерапії^{1,2}

Призначення препарату **ЛІНПАРЗА** дозволяє досягти тривалої ремісії: **КОЖНА ДРУГА ПАЦІЄНТКА** з вперше виявленим поширеним раком яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 **МОЖЕ ЖИТИ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ БІЛЬШЕ ніж 4,5 років**²

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олапарибу. **Фармакологічні властивості.** Лінпарза — це потужний інгібітор полі (АДФ-рибози)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних пухлинних клітин *in vitro* і ріст пухлини *in vivo* у разі застосування окремо або в комбінації з традиційними препаратами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім'юпередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Протипоказання.** Підвищена гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю під час лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічна дія.** Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими у клінічних дослідженнях на тлі монотерапії олапарибом (≥ 10% пацієнток), були нудота, блювота, діарея, диспепсія, втомлюваність, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфопенія, збільшення середнього об'єму еритроцитів і підвищення рівня креатиніну. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Лінпарза — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Пацієнтки з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком фаллопійових труб чи первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини, повинні починати лікування препаратом Лінпарза не пізніше ніж через 8 тижнів після прийому препарату платини востаннє. Застосування препарату рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза препарату Лінпарза, рекомендована для монотерапії, не підходить для застосування в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 56 таблеток вкритих плівковою оболонкою. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02 Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

PARP — полі (АДФ-рибоза)-полімерази; BRCA — мутація гена BRCA

* станом на травень 2021

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 2. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх. Тел. 391 52 82, факс 391 52 81.