

Спадковий рак грудної залози з погляду онкохірургів і патоморфологів

У рамках першої секції конференції «Рак грудної залози. Майбутнє сьогодні» було висвітлено сучасні аспекти персоналізованого ведення пацієнок із раком грудної залози (РГЗ). Ключові теми секції включали сучасні підходи до патоморфологічної й молекулярно-генетичної діагностики, хірургічної тактики лікування РГЗ та лімфодисекції. Модератором секції став завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук Микола Федорович Анікусько.



Реконструктивно-пластичний хірург, онкохірург, мамолог Центру сучасної реконструктивної мамології Буковинського клінічного онкологічного центру (м. Чернівці) Дмитро Сергійович Бухтеєв розпочав секцію і докладно розповів про лімфодисекцію при РГЗ:

— Відповідно до сучасних рекомендацій, при веденні пацієнок з РГЗ необхідне обов'язкове хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів (ЛВ). Зараз використовують такі варіанти стадіювання, як біопсія сторожового ЛВ (SLNB) та аксиллярна дисекція (ALND), які відрізняються своїми підходами. Перший варіант передбачає видалення перших (сторожових) ЛВ, які приймають лімфу від грудної залози. Своєю чергою, ALND — метод лімфодисекції, який включає видалення всіх ЛВ із жировою клітковиною. Саме ALND визначається як найбільш агресивний метод лімфодисекції, що в багатьох випадках супроводжується розвитком низки ускладнень, включно з ризиком інфікування, порушення функції кінцівки, втратою чутливості, хронічним больовим синдромом, лімфедемою, психоемоційними порушеннями та в результаті — інвалідизацією пацієнтів.

Вищезазначені ускладнення прямо пов'язані з лімфодинамікою грудної залози. Так, 75% лімфи з грудної залози відтікає саме в латеральному напрямку до аксиллярних ЛВ, тоді як решта (25%) — так звані екстрааксиллярним шляхом. Особливості лімфодинаміки грудної залози мають дуже важливе клінічне значення, оскільки така пропорція лімфовідтоку може змінюватися залежно від супутніх факторів (наприклад, попереднє оперативне втручання на грудній залозі, пухлинний блок аксиллярних ЛВ). Враховуючи ускладнення після ALND, наразі пріоритетним варіантом лімфодисекції при лікуванні РГЗ вважається саме SLNB за відсутності показань до проведення ALND. Відповідно до сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2023), дисекцію ЛВ третього рівня рекомендовано виконувати лише при ураженні ЛВ другого або третього рівнів.

Визначення відповіді на неoad'ювантну хіміотерапію (НАХТ) є важливим прогностичним чинником у лікуванні пацієнок із РГЗ. Найбільш бажаною метою терапії є повне патоморфологічне регресування пухлини, що вимагає адекватної візуалізації місця первинної пухлини перед початком лікування. Для цього використовується маркування пухлини і ЛВ, що забезпечує покращення якості контролю пухлини після НАХТ та адекватного хірургічного лікування. Зараз доступна значна кількість різноманітних міток для маркування пухлин грудної залози. Мітки різної форми і складу підбирають з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта та пухлини. Маркування пухлини та ЛВ можна проводити під контролем ультразвукового дослідження, мамографії тощо.

Загальновідомо, що значна частка пацієнок з РГЗ, особливо тричі негативним РГЗ (ТНРГЗ), отримують НАХТ. При цьому важливим моментом є показання до проведення терапії. Відповідно до рекомендацій NCCN (2023), кандидатами для проведення НАХТ є пацієнтки з:

- первинно неоперабельними формами РГЗ;
- інфільтративно-набряковою формою РГЗ;

- ураженням ЛВ N2, N3 і T4;
- HER2-позитивними імуногістохімічними підтипами та ТНРГЗ.

Не призначають НАХТ пацієнткам із поширеним захворюванням *in situ*, коли ступінь інвазивної карциноми чітко не визначений; погано окресленими межами пухлини та пацієнткам, пухлини яких не пальпуються або не піддаються клінічній оцінці.

При веденні пацієнок з РГЗ також важливо виконувати біопсію сторожових ЛВ. Відомі певні особливості проведення цієї процедури у пацієнок з РГЗ після НАХТ. Так, обстежити ≥ 3 ЛВ для виконання біопсії сторожового ЛВ вдавалося лише у 34% пацієнок з РГЗ. Це прямо асоціюється зі змінами в лімфатичній системі та ЛВ при проходженні пацієнткою курсу хіміотерапії (ХТ). Відповідно до даних сучасних досліджень, рекомендоване проведення подвійного контрастування з метою покращення виявлення ЛВ (G. Montagna, 2023). Загальноприйнятим стандартом є біопсія ЛВ з використанням радіоколідів, мічених технієм-99m, проте ця методика не є широкодоступною у деяких країнах, в тому числі в Україні. Як альтернативні варіанти для біопсії ЛВ застосовують розчин індоціаніну зеленого, розчин-патент V або їх комбінацію.



Наступним презентував доповідь «Патоморфологічна і молекулярно-генетична діагностика РГЗ очима лікаря-патолога і генетика» кандидат медичних наук, завідувач науково-дослідного відділення цитопатології та патологічної анатомії ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Михайло Станіславович Кротевич:

— Відповідно до наказу МОЗ № 1877 від 06.09.2021 р. щодо Регламентованого порядку проведення патогістологічного дослідження біопсійного і операційного матеріалу, належне маркування зразків є обов'язковим і має включати такі дані: ідентифікатор пацієнта, дослідження, які необхідно провести, виконану процедуру, локалізацію зразка, дату й час процедури або взяття зразків і клінічний анамнез. Важливо зазначити, що жоден наказ, договір і протокол не зможуть забезпечити правильне маркування зразків, крім зобов'язань спеціалістів, що виконують це дослідження. Тому критично важливою для отримання якісного результату є комунікація між фахівцями.

Найпоширенішим джерелом усіх помилок є преаналітичний етап дослідження. На цьому етапі критично важливим є час теплової ішемії (30 хв), час холодової ішемії (≤ 1 год) та фіксація зразків. Саме в рамках цих трьох етапів допускається найбільша кількість помилок (60-70%). Так, фіксацію матеріалу слід здійснювати спеціальним 10% нейтральним забуференим формаліном у співвідношенні 1:10. Час фіксації має становити 8-48 год, тоді як використання звичайного формаліну робить зразки непридатними до подальшого дослідження методом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS), призводячи до фрагментації та перехресного зв'язування, низької якості і молекулярної маси ланцюгів ДНК. Артефактні зміни як результат формалін-індукованого дезамінування

ДНК і РНК можуть бути помилково інтерпретовані як клінічно значущі мутації (F. Cappello, 2022). Окрім того, помилки можуть бути пов'язані з відсутністю системи контролю і документування цих процедур. Отже, належне маркування ЛВ є вирішальною складовою процедури діагностики і подальших результатів лікування. Воно відіграє критичну роль у практиці лікаря-патоморфолога, оскільки без належного маркування неможливо точно локалізувати пухлину й об'єктивно оцінити ступінь патоморфологічної відповіді на лікування.

Патоморфологічне оцінювання гістологічного блоку є важливим етапом діагностики і подальшого прогнозу пацієнта. Для його якісного проведення необхідна наявність оптимальної кількості пухлинних клітин у зразку — 50-70% (мінімальна — 20%): при мінімальних біопсіях — 200-400 клітин; при об'ємах некрозів $< 30\%$ (R. Lott, 2023; F. Cappello, 2022). Сьогодні розроблено різні класифікації оцінювання патоморфозу під час лікування і ризику прогресування захворювання, проте основною щодо оцінювання вважається п'ятиступенева шкала I.D. Miller та співавт. (2002), створена з урахуванням показників загальної виживаності пацієнтів залежно від ступеня патоморфологічного регресування пухлини і стану ЛВ.

Відповідно до настанов Європейського товариства медичної онкології (ESMO), з метою визначення вираженості лікувального ефекту НАХТ при РГЗ рекомендується використовувати систему оцінювання ложа пухлини (Residual Cancer Burden — RCB). Ця система була розроблена на підставі оцінювання деяких характеристик залишкової пухлини і кривих безрецидивної виживаності хворих. Результатом обчислень є клас залишкової пухлини (залишкове пухлинне навантаження), ранжований від 0 до 1:

- RCB-0 (рCR, повне морфологічне регресування) — значення індексу Про;
- RCB-I (мінімальна залишкова пухлина) — $< 1,36$, низький ризик прогресування захворювання;
- RCB-II (помірна залишкова пухлина) — $1,36-3,28$, проміжний ризик прогресування захворювання;
- RCB-III (виражена залишкова пухлина) — $> 3,28$, високий ризик прогресування захворювання.

Отже, оцінювання ступеня патоморфозу є важливим фактором визначення прогнозу перебігу захворювання та вибору оптимальної стратегії лікування пацієнтів з РГЗ. Рівень залишкової пухлини може безпосередньо впливати на ризик рецидиву і виживаності пацієнтів.



Тему патоморфологічної та молекулярно-генетичної діагностики РГЗ продовжив молекулярний генетик Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка, який акцентував увагу на оптимізації оцінки відповіді на терапію та, відповідно, тактики подальшого ведення пацієнок з РГЗ:

— На сьогодні ключовим у встановленні діагнозу і визначенні протипухлинного лікування є генетичний аналіз біоптату пухлини. Його результати можуть продемонструвати, чи має пухлина певні генетичні мутації, які можуть бути мішенню для терапії. Біопсія є інвазивним втручанням, що зумовлює певні обмеження. Своєю чергою рідинна біопсія передбачає виявлення і дослідження генетичного матеріалу — циркулюючих у крові пухлинних клітин або пухлинної ДНК (ctDNA). Результати нещодавнього дослідження S. Stecklein та співавт. (2023) продемонстрували, що наявність ctDNA є негативним прогностичним чинником щодо виживаності без прогресування та загальної виживаності у пацієнтів з ТНРГЗ, які не досягли повної патологічної

Продовження на стор. 4.

Спадковий рак грудної залози з погляду онкохірургів і патоморфологів

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця. Критерії BRCA-тестування (NCCN, 2023)

<ul style="list-style-type: none"> • Особистий анамнез РГЗ зі специфічними особливостями: <ul style="list-style-type: none"> ▶ вік ≤50 років; ▶ будь-який вік за наявності будь-якого з факторів: <ul style="list-style-type: none"> ◊ показання до лікування: <ul style="list-style-type: none"> – для прийняття рішення про системну терапію PARP-інгібіторами у разі метастатичного процесу; – для прийняття рішення про ад'ювантну терапію олапарибом у пацієнтів з HER2-негативним РГЗ групи високого ризику; ◊ патологія/гістологія: <ul style="list-style-type: none"> – ТНРГЗ; – множинний первинний рак (синхронний і метакронний); – часточковий РГЗ з персональним або сімейним анамнезом дифузного раку шлунка; ◊ РГЗ у чоловіків; ◊ єврейське походження (ашкеназі); 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ будь-який вік (продовження): <ul style="list-style-type: none"> ◊ сімейний анамнез: <ul style="list-style-type: none"> – ≥1 близького кровного родича з будь-яким захворюванням з нижче зазначених: <ul style="list-style-type: none"> • РГЗ у віці ≤50 років; • РГЗ у чоловіків; • рак яєчника; • рак підшлункової залози; • рак передміхурової залози метастатичний або групи високого чи дуже високого ризику; – ≥3 діагнозів РГЗ у пацієнта та/або близьких кровних родичів; – ≥2 близьких кровних родичів з РГЗ чи раком передміхурової залози (будь-якого ступеня)
<ul style="list-style-type: none"> • Тільки сімейний анамнез раку: <ul style="list-style-type: none"> ▶ пацієнт, що не підпадає під критерії, вказані вище, або здорова людина з близькими кровними родичами першого або другого покоління, що підходять під будь-який із зазначених вище критеріїв (за винятком здорових людей, чи родичі підпадають тільки під критерії для прийняття рішень щодо системної терапії): <ul style="list-style-type: none"> ◊ якщо родич має рак підшлункової або передміхурової залози, тільки родичам першого покоління слід запропонувати тестування, якщо не буде показано на підставі додаткового сімейного анамнезу; ▶ пацієнт або здорова людина, яка не підпадає під зазначені вище критерії, але є 5% ймовірність виявлення патогенного варіанта BRCA1/2-мутації на підставі попередніх імовірнісних моделей (наприклад, Tuger-Cuzick, BRCAPro, CanRisk) 		
<p>PARP – поліаденозиндифосфат-рибоза-полімераза; HER2 – рецептор людського епідермального фактора росту 2.</p>		

відповіді (pCR; S. Stecklein, 2023). H.A. Parsons та співавт. (2023) визначили, що вміст ctDNA в плазмі крові після НАХТ при ТНРГЗ асоціюється з наявністю залишкової пухлини (не pCR). Отримані дані продемонстрували, що ступінь RCB має пряму кореляцію із концентрацією ctDNA в плазмі крові. Тобто на сьогодні оцінка патоморфозу може проводитися навіть за допомогою рідинної біопсії, зокрема за ctDNA, що дозволяє уточнити відповідь на терапію.

Необхідно зазначити, що в контексті РГЗ важливим аспектом генетичної діагностики є визначення гермінальних мутацій, наявність яких може вказувати на підвищений ризик розвитку РГЗ. На підставі цього можна обирати відповідну тактику ведення пацієнток. Клінічно значущими є патогенні й імовірно патогенні гермінальні мутації, що свідчать про високий ризик розвитку РГЗ, найвідомішою та найбільш дослідженою з них є мутація генів *BRCA1* і *BRCA2*.

Технологія NGS є ефективним і високочутливим методом для проведення *BRCA*-тестування у пацієнток з РГЗ. Вона дозволяє визначити повну нуклеотидну послідовність ДНК і таким чином виявити 100% можливих мутацій у генах *BRCA1/2* і встановити клас їх патогенності (S. Goodwin, 2016). Мутації *BRCA1* і *BRCA2* підвищують ризик розвитку деяких видів раку, наприклад, раку передміхурової залози, яєчника, підшлункової та грудної залози, що робить *BRCA*-асоційовані новоутворення особливим видом пухлин (N. Petrucelli, 2016). Важливо також зазначити, що за рахунок великої кількості пацієнтів з HR+ РГЗ, навіть з урахуванням частоти мутацій *BRCA1/2* близько 4%, найбільша кількість хворих з мутаціями *BRCA* буде саме при HR+ РГЗ, тому пацієнтів цієї групи критично необхідно обстежувати щодо цієї мутації. Для зменшення кількості негативних результатів при HR+ РГЗ наявні відповідні критерії: вік молодше 50 років, обтяжений сімейний анамнез, множинні синхронні та метакронні раки тощо.

Визначення статусу *BRCA* перед лікуванням сьогодні має значення на рівні з HER2/HR, тобто пацієнти з мутаціями *BRCA* належать до окремого сегмента, який потребує особливого менеджменту. Відповідно до сучасних рекомендацій, *BRCA*-тестування слід проводити рутинно, як, наприклад, статус рецепторів HER2 та HR, під час початкової діагностики РГЗ до призначення будь-якої терапії, оскільки для кожного з цих підтипів пухлин застосовують зовсім різні стратегії лікування. Така рекомендація подана в настанові ESMO з найвищим ступенем доказовості. Загальні критерії

BRCA-тестування наведені в таблиці. При цьому дослідження має проводитися як при метастатичному, так і при ранньому РГЗ (рекомендації NCCN).



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Олексій Олексійович Ковальов у своїй доповіді сфокусував увагу на тому, як статус *BRCA* впливає на ризики й обсяг хірургічного втручання при РГЗ:

– Важливим моментом ведення пацієнток з РГЗ є профілактика розвитку контралатерального раку, особливо в контексті *BRCA*-статусу. Загальновідомо, що жінки з мутаціями *BRCA1* мають значно вищий ризик виникнення контралатерального раку, ніж пацієнтки з мутаціями *BRCA2* (21,1 проти 15,1% відповідно). Ризик розвитку клінічного РГЗ через 20 років після першого діагнозу становить 40% у носіїв мутації *BRCA1* і 26% у носіїв мутації *BRCA2*. Окрім того, на ризик формування контралатерального РГЗ також впливає вік. За даними R.K. Alaofi та співавт. (2018), вік пацієнтів <40 років на момент встановлення першого діагнозу асоціюється із підвищеним ризиком РГЗ у носіїв *BRCA1*, але не у носіїв *BRCA2*.

Важливим моментом ведення пацієнток цього профілю є можливість впливати на ризики, асоційовані з наявністю мутацій *BRCA*. Зібрано докази на користь застосування ад'ювантної ендокринної терапії для зменшення ризику контралатерального РГЗ у групі пацієнток з мутацією *BRCA2*. Також наявні докази помірної користі ХТ і тамоксифену для запобігання розвитку контралатерального РГЗ (R.K. Alaofi, 2018). З 1999 по 2004 рр. було опубліковано дані чотирьох досліджень, у яких порівнювали результати лікування РГЗ у жінок, що перенесли профілактичну мастектомію, і жінок з аналогічним ризиком, котрим не виконували хірургічне втручання. Результати дослідження продемонстрували зниження ризику подальшого РГЗ на 90% і більше у жінок, які перенесли профілактичне хірургічне втручання, без будь-яких відмінностей у спільній виживаності (L.C. Hartmann, 2001).

Відповідно до рекомендацій NCCN, профілактична мастектомія знижує ризик і забезпечує високий рівень захисту від РГЗ у жінок із мутаціями *BRCA1/2* (L.C. Hartmann, 2001). Сучасні дані демонструють, що у пацієнток

з РГЗ, асоційованим із *BRCA1/2*, контралатеральна профілактична мастектомія помітно знижує ризик розвитку раку. У кількох попередніх дослідженнях оцінювали терміни генетичного тестування і вплив на прийняття хірургічних рішень у жінок з РГЗ. Зокрема, у дослідженні S. Yadav та співавт. (2017) вивчали вплив часу проведення генетичного тестування на ухвалення рішення щодо хірургічного втручання у жінок із РГЗ і мутацією *BRCA*. Результати продемонстрували, що знання мутаційного статусу *BRCA* до індексної операції впливає на прийняття рішення на користь двобічної мастектомії. Цей висновок підтримує практику передопераційного генетичного тестування у пацієнток з уперше діагностованим РГЗ (S. Yadav, 2017). Проте важливо зауважити, що рішення щодо доцільності хірургічного втручання у пацієнток з мутаціями *BRCA1/2* має бути персоналізованим і прийматися з урахуванням ризиків, асоційованих із вищезазначеними мутаціями. Також важливим аспектом менеджменту пацієнток цього профілю є необхідність проведення *BRCA*-тестування до хірургічного втручання та/або будь-якого лікування.

Після завершення секції традиційно відбулася дискусія, в рамках якої Микола Федорович Анікусько, Михайло Станіславович Кротевич, Дмитро Олександрович Шапочка, Дмитро Сергійович Бухтєєв та Олексій Олексійович Ковальов мали можливість обговорити представлені доповіді і поділитися власним досвідом ведення пацієнток з РГЗ. Експерти обмінялися поглядами щодо аспектів комунікації між спеціалістами, експрес-діагностики і хірургічної тактики лікування РГЗ. Зокрема, було порушено актуальне питання менеджменту жінок з обтяженим сімейним онкологічним анамнезом і канцерофобією, які бажають пройти профілактичну мастектомію.

О.О. Ковальов зазначив, що сімейний і спадковий рак – два різні варіанти онкологічної патології. Так, при спадковому РГЗ наявні патогенні мутації, які і є показаннями до профілактичної мастектомії, тоді як сімейний рак не є показаннями до операції.

Важливим моментом ведення пацієнток з РГЗ, який обговорили під час дискусії, є маркування пухлини і ЛВ, а саме – хто має проводити процедуру маркування та яким методом.

М.С. Кротевич зазначив, що немає значення, хто і коли проводитиме маркування пухлини та/або ЛВ, оскільки ключова роль відводиться результату – встановленню мітки. З метою маркування сьогодні використовують введення індоціаніну зеленого перед операцією та візуалізацію за допомогою флуоресцентної камери або інтраопераційну сонографію ЛВ ультразвуковим датчиком.

Експерти звернули увагу на таке важливе питання, як розріз видаленої пухлини: хто має проводити розріз і як правильно виконувати таку процедуру, оскільки це питання є суперечливим у різних країнах світу. На думку хірургів, оптимальним є розріз пухлини хірургом відразу після її видалення, оскільки це дає можливість оцінити поширеність пухлинного процесу і стан країв резекції. При виконанні розрізу важливо дотримуватися певних принципів: робити його за ходом променевої ознаки пухлини, фіксувати зразки з різних ділянок, промаркувати орієнтацію. Необхідно також уникати надмірно глибоких розрізів, що можуть пошкодити тканину й ускладнити гістологічне дослідження. Інші експерти вважають, що розріз має здійснювати патологоанатом у лабораторії для запобігання контамінації операційної рани. Отже, наразі єдиної думки немає, хірургічний і патологоанатомічний розрізи мають свої переваги і недоліки. Головне – дотримуватися правил забезпечення репрезентативності зразків і належної фіксації тканин.

Підготувала Анна Сочнева



МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів з раннім HER2-негативним раком грудної залози із гермінальними мутаціями генів BRCA^{1,2}

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA 1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію¹

На **42%**

зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82; P<0,001)^{*3}

На **32%**

зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо
Статистично значуще покращення загальної виживаності
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)^{*4}

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал. * У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 937 від 23.05.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. МОЗ України. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlez.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>. Останнє звернення 02.06.2023 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394-2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16-18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. **Фармакотерапевтична група:** антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X H46. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі (АДФ-рибоза)- полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання. Рак яєчників.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих 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 пацієток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. **Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для:** підтримуючого лікування дорослих пацієток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів 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 їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 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. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. **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 фармаконадгляд) 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 мову та опцію - «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <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. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 937 від 23.05.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2023.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.