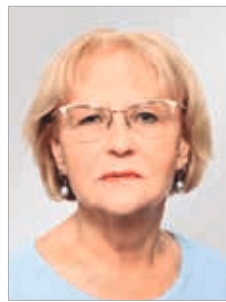


# BRCA-асоційований рак грудної залози: оптимізація діагностики та лікування відповідно до сучасних даних

**Рак грудної залози (РГЗ) залишається найпоширенішим онкологічним захворюванням у жіночого населення. У 5-7% випадків він має спадковий характер і пов'язаний з мутаціями у генах BRCA1 та BRCA2. Такі пухлини характеризуються агресивним перебігом, молодим віком пацієнок, високою ймовірністю розвитку метастазів та рецидиву. У рамках другої секції конференції «РГЗ. Майбутнє сьогодні» було висвітлено сучасні аспекти персоналізованого ведення пацієнок з РГЗ з фокусом на важливості генетичного тестування та можливостях цільової терапії.**



Другу секцію конференції з питань сучасної онкології відкрила **Любов Андріївна Сивак, доктор медичних наук, професор, клінічний онколог, керівниця відділу солідних пухлин ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ)** доповіддю «BRCA-асоційований РГЗ: які особливості його перебігу?».

— Мутації генів BRCA визначаються як найпоширеніші при спадковому РГЗ (D.G. Evans, 2018; Breast Cancer Association Consortium, 2021). Пацієнти з BRCA-асоційованим РГЗ становлять унікальну щодо характеристик пухлини популяцію (Z. Varetta, 2016; Y. Song, 2020). Насамперед відзначаються дуже високі темпи росту злоякісного новоутворення. Так, подвоєння розмірів пухлини відбувається вдвічі швидше при BRCA-асоційованому РГЗ, ніж у пацієнок, які не є носіями таких аномалій (M.M. Tilanus-Linthorst, 2005). Це пов'язано зі специфічними генетичними дефектами, що призводять до неконтрольованої проліферації клітин.

За результатами ретроспективного аналізу у пацієнтів з гермінальними мутаціями генів BRCA (gBRCAm) частіше виявляли вищий ступінь злоякісності пухлини порівняно з пацієнтами з мутаціями BRCA «дикого» типу (BRCAwt; M. Aleskandarany, 2015). Крім того, у пацієнтів з gBRCAm відзначено також вищий рівень маркера проліферації (поділу) клітин (Ki-67). При аналізі багаточислової французької бази даних хворих на РГЗ виявлено, що пацієнти з gBRCAm частіше (p=0,008) мають ≥3 вогнищ метастазування, ніж пацієнти з BRCAwt або особи, яким не проводили тестування (A. Mailliez, 2021).

Сучасні дані свідчать, що пацієнтам з gBRCAm зазвичай діагноз РГЗ встановлюють у молодшому віці, ніж тим, у кого захворювання є спорадичним. Середній вік на момент встановлення діагнозу складає від 35 до 44 років при мутаціях гена BRCA1, 40-45 років при мутаціях гена BRCA2, тоді як у разі спорадичного РГЗ (не пов'язаний з мутаціями BRCA) він становить 54 роки (N. Mavaddat, 2012; S. Becourt, 2018; F. Fostira, 2016).

Характерною ознакою РГЗ з мутаціями BRCA є схильність до раннього метастазування, частіше спостерігаються віддалені метастази в головному мозку, кістках, печінці, легенях. Також відзначається високий ризик (до 40%) розвитку пухлини у контралатеральній залозі після органозбережної операції порівняно з пацієнтами з РГЗ і BRCAwt (M.L. Riis, 2021; E. Molina-Montes, 2016; V. Giannakeas, 2021).

Отже, пацієнти з BRCA-асоційованим РГЗ становлять окрему групу, якій притаманні агресивна форма захворювання, його початок у більш молодому віці, вищий ризик метастазування та рецидивів. Саме тому тестування та виявлення спадкових мутацій набуває такого великого значення для подальшої оптимізації лікування та моніторингу пацієнтів цієї групи.



**Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, доцент, завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»** представив доповідь «Новий етап у персоналізованій терапії раннього РГЗ: чи є шанс на виживання?».

— У носіїв мутацій BRCA1/2 ризик прогресування захворювання та метастазування після стандартного лікування значно вищий. Зокрема, BRCA-асоційований РГЗ характеризується агресивнішим фенотипом, вищим ризиком рецидиву, ніж за відсутності мутацій у цьому гені. Саме тому виявлення мутацій гена BRCA вкрай важливе для подальшої оптимізації терапії. За сучасними рекомендаціями, BRCA-статус допомагає прийняти рішення про хірургічне втручання та медикаментозну терапію.

У настановах Європейського товариства медичної онкології та Європейської школи онкології (ESMO/ESO) зазначено, що тестування на gBRCAm слід пропонувати пацієнтам із раннім РГЗ у групах високого ризику (С. Sessa, 2023). Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN), тестування клінічно показане пацієнтам ≤50 років та пацієнтам з обтяженим сімейним анамнезом при наявності тричі негативного раку грудної залози (ТНРГЗ), множинного первинного РГЗ, лобулярного РГЗ, РГЗ у чоловіків та пацієнтам єврейського походження (ашкеназі; F. Cardoso, 2019; NCCN, 2023).

У багаточисловому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази OlupriA оцінювали ефективність застосування інгібітора полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP) олапарибу проти плацебо в ад'ювантній терапії РГЗ за відсутності людського епідермального фактора росту (HER2-), з наявністю gBRCAm і високим ризиком рецидиву (A.N.J. Tutt, 2021). Пацієнти мали завершити принаймні 6 циклів неад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії

(ХТ), яка складалася з антрациклінів, таксанів чи обох класів препаратів. Дозволялася попередня терапія препаратами платини з приводу попереднього раку (наприклад, раку яєчника) чи ад'ювантна або неад'ювантна терапія з приводу РГЗ. Критерії відбору до дослідження: gBRCAm1/2, РГЗ II-III стадії, HER2- (HR+ або ТНРГЗ), проходження місцевого лікування та ≥6 циклів неад'ювантної чи ад'ювантної ХТ на основі антрациклінів та/або таксанів.

Пацієнтів розподілили на 2 групи для отримання стандартного первинного лікування, що включало хірургічне втручання до або після 6 циклів і більше неад'ювантної/ад'ювантної ХТ з променевою терапією чи без такої. Після завершення місцевого лікування і системної терапії пацієнтів рандомізували у групи для отримання додаткової ад'ювантної терапії олапарибом у дозі 300 мг 2 рази на добу (n=921) або плацебо (n=915) протягом 1 року. Стратифікацію хворих проводили за гормональним статусом пухлини, типом попередньої ХТ (неад'ювантна чи ад'ювантна) та фактом застосування препаратів платини. Терапія тривала 1 рік або до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності. Пацієнти з HR+ пухлинами отримували також ендокринну терапію. Централізований аналіз на gBRCAm1 використувували для встановлення придатності пацієнта до участі в дослідженні. Загалом з 1836 учасників, включених у дослідження OlupriA, у 1623 були підтверджені gBRCAm1.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ), що становила час від рандомізації до дати розвитку першого рецидиву (рецидив визначався як інвазивний локо регіональний, віддалений рецидив, інвазивний контралатеральний РГЗ, новий рак чи смерть з будь-якої причини). До вторинних кінцевих точок належали загальна виживаність (ЗВ), виживаність без ознак віддаленого метастазування, що визначалася як час від рандомізації до підтвердження першого віддаленого рецидиву РГЗ.

Результати дослідження продемонстрували статистично достовірне покращення ВБОІЗ у групі олапарибу порівняно з групою плацебо. Прийом олапарибу зменшував ризик інвазивного рецидиву або смерті на 42% порівно з плацебо (відношення ризиків – ВР – 0,58; 99,5% довірчий інтервал – ДІ – 0,41-0,82; p<0,0001). Трирічна ВБОІЗ у групі олапарибу становила 85,9%, тоді як у групі плацебо – 77,1% із різницею 8,8% (95% ДІ 4,5-13,0). Чотирирічна ВБОІЗ у групі олапарибу складала 82,7%, у групі плацебо – 75,4%, тобто різниця становила 7,3% (95% ДІ 3,0-11,5) на користь олапарибу.

Відповідно до результатів дослідження OlupriA, застосування олапарибу в ад'ювантній терапії пацієнтів з BRCA-асоційованим РГЗ і високим ризиком рецидиву продемонструвало позитивний вплив на ЗВ, зокрема досягнуто статистично значущого поліпшення ЗВ. Різниця показників 4-річної ЗВ у досліджуваних групах дорівнювала 3,4% на користь олапарибу (рис.).

Результати дослідження OlupriA з використанням олапарибу у пацієнтів з BRCA-асоційованим РГЗ мають багато спільного з такими історичними дослідженнями HERA, яке вперше продемонструвало ефективність трастузумабу в ад'ювантній терапії HER2-позитивного РГЗ (D. Cameron, 2017). Відповідно до отриманих результатів, абсолютну користь в 6,0% щодо виживаності без ознак захворювання отримали пацієнти при використанні трастузумабу протягом 1 року. Незважаючи на відносно невелику перевагу, отримані результати радикально змінили клінічну практику: трастузумаб став стандартом лікування HER2-позитивного РГЗ. У дослідженні OlupriA олапариб знижував ризик інвазивного рецидиву на 42%, абсолютна різниця у 3-річній виживаності складала вражаючі 7,3%. Враховуючи ці дані, олапариб має усі шанси повторити успіх трастузумабу та радикально змінити парадигму ад'ювантної терапії BRCA-асоційованого РГЗ.

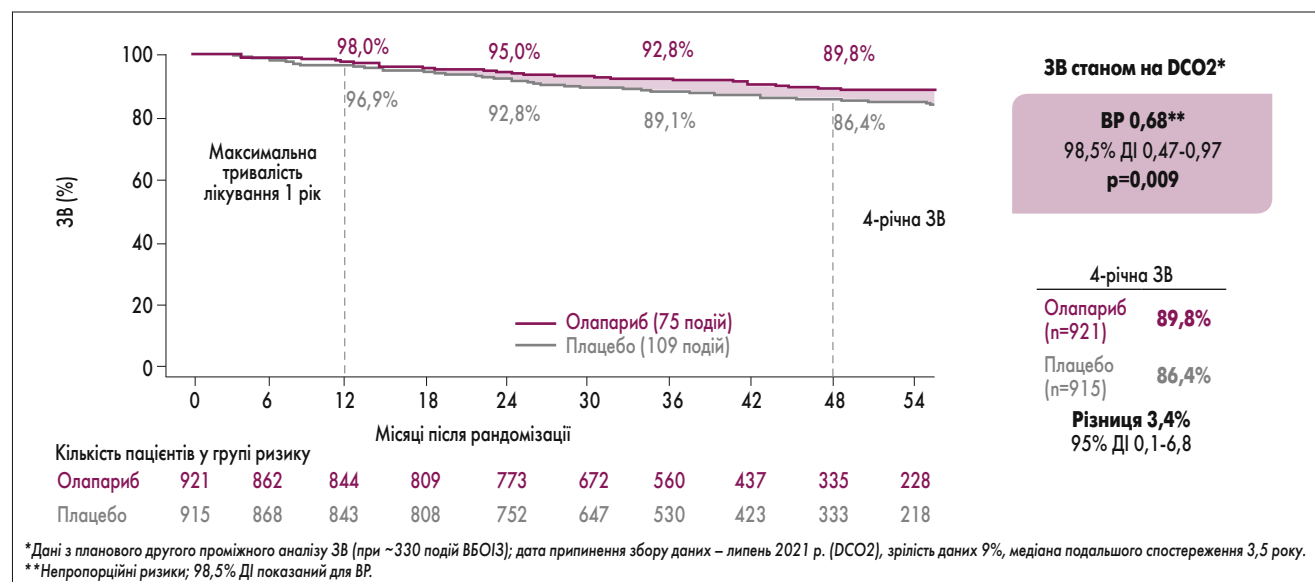


Рис. Значуща користь застосування олапарибу щодо впливу на ЗВ у дослідженні OlupriA

Продовження на стор. 4.

# BRCA-асоційований рак грудної залози: оптимізація діагностики та лікування відповідно до сучасних даних

Продовження. Початок на стор. 3.

Таким чином, раннє визначення статусу мутацій генів *BRCA1/2* має вирішальне значення при виборі тактики та покращенні віддалених результатів лікування. Дослідження OlympiA стало першим, де продемонстровано ефективність PARP-інгібітора олапарибу як компонента ад'ювантної терапії *BRCA*-асоційованого *HER2*-*РГЗ* високого ризику.



**Микола Федорович Анікушко, кандидат медичних наук, завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»** презентував доповідь «На які питання щодо лікування пацієнтів з раннім *РГЗ* не дають відповідь міжнародні рекомендації?», в якій акцентував увагу на неoad'ювантній терапії *HR+/HER2-РГЗ*.

– Пацієнти з *BRCA*-асоційованим *РГЗ* становлять унікальну групу, яка потребує розроблення персоналізованого комплексного підходу до лікування з урахуванням генетичних особливостей пухлини. Тестування на наявність мутацій *BRCA1/2* має проводитися на початку, адже його результати визначатимуть подальшу стратегію – від вибору режиму неoad'ювантної терапії до обсягу хірургічного втручання та призначення ад'ювантного лікування.

Згідно з чинними рекомендаціями ESMO щодо неoad'ювантної терапії *HR+/HER2-РГЗ*, лікування слід обирати відповідно до молекулярного підтипу пухлини: у разі люмінального А підтипу *РГЗ* рекомендовано проводити неoad'ювантну ендокринну терапію; у разі люмінального В підтипу *РГЗ* показане поєднання неoad'ювантної ендокринної терапії з ХТ. Тобто стратегія передопераційного лікування *HR+/HER2-РГЗ* має визначатися на підставі чіткої молекулярної характеристики конкретного варіанта пухлини (F. Cardoso, 2019). ХТ у пацієнтів з *HR+/HER2-РГЗ* загалом рекомендована при низькодиференційованих пухлинах, високому *Ki-67*, низькому рівні експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, несприятливих генетичних сигнатурах і високому ризику раннього рецидиву. У настанові NCCN (2023) зазначено, що для неoad'ювантної терапії *HR+/HER2-РГЗ* пріоритетними залишаються схеми АС (доксорубіцин + циклофосфамід) + Т (таксани). Додавання олапарибу в ад'ювантному режимі протягом 1 року рекомендовано для пацієнтів з *gBRCA1/2* та *HR+/HER2-РГЗ* пухлинами, якщо наявні:

- $\geq 4$  позитивних лімфатичних вузлів після ад'ювантної ХТ (категорія 2А), або
- залишкова хвороба після неoad'ювантної терапії та клінічна стадія, патологічна стадія, статус естрогенових рецепторів і ступінь пухлини (CPS+EG)  $\geq 3$  балів (категорія 2А).

Згідно з результатами дослідження OlympiA, у пацієнтів з *HR+/HER2-РГЗ* додавання олапарибу в ад'ювантному режимі покращило 3-річну ВБОІЗ на 6,3% порівняно з плацебо (A. Tutt, 2022). А застосування рибобіциклібу в аналогічній популяції хворих у дослідженні NATALEE забезпечило лише 3,3% переваги (D. Slamon, 2023). Отже, необхідно враховувати статус *BRCA* при виборі оптимальної ад'ювантної терапії *РГЗ*.

Відповідно до рекомендацій ESMO, послідовна схема на основі антрацикліну/таксану є стандартом лікування при *ТНПГЗ* (H.J. Burstein, 2021; F. Cardoso, 2019). Додавання препаратів платини та пембролізумабу до стандартної ХТ у пацієнтів з *BRCA*-асоційованим *ТНПГЗ* є дискусійним питанням. Відомо, що у звичайних хворих на *ТНПГЗ* використання комбінацій із вмістом похідних платини та пембролізумабу в неoad'ювантному режимі покращує патоморфологічну відповідь (pCR) та знижує ризик рецидивування. Однак віддалені результати залишаються невідомими. Враховуючі суперечливі дані, наразі рутинне використання препаратів платини як частини неoad'ювантної терапії *ТНПГЗ* не рекомендоване для більшості пацієнтів (включаючи носіїв *BRCA*-мутацій),

але може бути розглянуте у хворих, для яких необхідне отримання кращого локального контролю (NCCN, 2023).

Отже, питання неoad'ювантної терапії *BRCA*-асоційованого *ТНПГЗ* на сьогодні є предметом активних дискусій. І хоча сучасні дані демонструють, що стандартні режими терапії ефективні при звичайному *ТНПГЗ*, у популяції пацієнтів з *BRCA*-мутаціями ці схеми можуть виявитися неоптимальними. Зокрема, одним з найбільш обговорюваних моментів є доцільність додавання пембролізумабу. Хоча він разом з карбоплатином покращував pCR у дослідженні KEYNOTE-522, не було проведено окремого аналізу ефективності цієї комбінації в учасників з мутаціями *BRCA*. Тож наразі недостатньо даних щодо доцільності використання пембролізумабу саме у носіїв *BRCA*-мутацій (P. Schmid, 2020). На противагу цьому, відповідно до останнього оновлення настанов NCCN (2023) щодо менеджменту пацієнтів з *РГЗ*, рекомендовано розглянути можливість додавання олапарибу в ад'ювантну терапію протягом 1 року для пацієнтів із *gBRCA1/2* та *ТНПГЗ*, якщо:

- захворювання  $\geq pT2$  або  $\geq pN1$  після ад'ювантної ХТ, або
- залишкова хвороба після неoad'ювантної ХТ.

Дослідження OlympiA та KEYNOTE-522 запропонували альтернативні стратегії лікування хворих на *ТНПГЗ*, демонструючи ефективність різних підходів залежно від молекулярно-генетичних характеристик пухлини. В OlympiA після завершення стандартної ХТ усім пацієнтам з *gBRCA1/2* призначали PARP-інгібітор олапариб, що значно знижувало ризик прогресування захворювання. Натомість у KEYNOTE-522 досліджувалась ефективність додавання хіміопрепарату карбоплатину й імунотерапевтичного засобу пембролізумабу до стандартної ХТ. Однак статус мутацій *BRCA* при цьому не враховувався.

Порівнюючи результати досліджень OlympiA та KEYNOTE-522, у яких вивчали альтернативні стратегії лікування хворих на *ТНПГЗ*, можна зробити низку важливих висновків. Зокрема, у пацієнтів з *ТНПГЗ* без pCR в дослідженні OlympiA застосування олапарибу асоціювалося з 3-річною ВБОІЗ на рівні 81,4%, що на 13,7% перевищувало такий показник у групі плацебо (67,7%). Натомість застосування пембролізумабу в схожій популяції пацієнтів дослідження KEYNOTE-522 забезпечило 3-річну виживаність без подій 67,4%, що лише на 10,6% перевищувала таку у контрольній групі (56,8%). Варто зазначити, що 67,7% 3-річна ВБОІЗ у групі плацебо дослідження OlympiA була досягнута після проведення первинного лікування із застосуванням стандартної ХТ (антрацикліни + таксани) у 73% випадків, що практично збігається з ефективністю пембролізумабу у KEYNOTE-522. Водночас схема лікування з пембролізумабом асоціювалася зі значно вищою токсичністю, через що частина пацієнтів була вимушена передчасно припинити терапію. Ще однією перевагою стратегії OlympiA для пацієнтів з позитивним статусом *BRCA1/2* є те, що саме застосування олапарибу протягом 1 року як наступної ад'ювантної терапії продемонструвало статистично значуще покращення ЗВ у пацієнтів з *ТНПГЗ* порівняно з плацебо, в той час як у дослідженні KEYNOTE-522 не було досягнуто статистичної та клінічної переваги щодо ЗВ в групі пембролізумабу проти групи плацебо.

Отже, проведений аналіз свідчить, що оптимальна стратегія лікування *BRCA*-асоційованого *ТНПГЗ* має ґрунтуватися на даних дослідження OlympiA, а саме: проведення стандартної неoad'ювантної ХТ без додавання препаратів платини, оскільки саме для пацієнтів з *BRCA*-позитивним статусом вони не підвищують ефективність лікування, та післяопераційне призначення олапарибу, адже саме цей PARP-інгібітор продемонстрував найкращі результати у зазначеній категорії хворих. Використання режимів на основі платини та пембролізумабу має обмежуватись окремими випадками за медичними показаннями. Натомість за відсутності *BRCA*-мутацій поєднання ХТ препаратами платини та імунотерапії є виправданою опцією для пацієнтів з *ТНПГЗ* II-III стадій.



**Анна Василівна Хмель, клінічний онколог, провідний онколог клініки «Спеціалізований мамологічний центр» (м. Київ)** поділилася власним клінічним досвідом успішного лікування молодої пацієнтки з *BRCA1*-асоційованим *РГЗ* шляхом призначення олапарибу в ад'ювантному режимі.

## Клінічний випадок

Пацієнтка, 1987 р.н. У листопаді 2021 року самостійно виявила новоутворення у правій грудній залозі.

Листопад 2021 р., ультразвукове дослідження грудної залози: на 10-й годині в зоні С – новоутворення низької ехогенності з нечітким, нерівним контуром, 9,1×8,4×5,5 мм, з ознаками неоваскуляризації. Двічі проведено трепанобіопсію новоутворення правої грудної залози без виявлення злоскісних клітин. Проведена секторальна резекція правої грудної залози з експрес-діагностикою.

Попередній діагноз: протокова інвазивна карцинома. Проведено дисекцію аксиллярних лімфатичних вузлів. Розмір пухлини 0,9 мм. Видалено 11 лімфатичних вузлів, у 4 із них – ознаки метастазів карциноми.

Післяопераційне гістологічне та імуногістохімічне дослідження: протокова карцинома Es-, Pr-, Ki-67 – 70%, *HER2/neu*-.

Листопад 2021 р., магнітно-резонансна томографія головного мозку: метастази не виявлено. Відповідно до результатів комп'ютерної томографії (КТ) з контрастуванням органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза, вторинного ураження не виявлено.

У грудні 2021 р. проведено молекулярно-генетичне дослідження методом NGS (крів): виявлено мутацію *BRCA1*.

Перегляд блоків: низькодиференційована інвазивна карцинома Es-, Pr-, Ki-67 – 30-50%, *HER2/neu* +2. FISH-ампліфікація не виявлена.

Пройшла курс ад'ювантної ХТ за схемою: 4 АС (доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла + циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз на 14 днів + 12 введень паклітакселу 80 мг/м<sup>2</sup>, без додавання карбоплатину. Курс променевої терапії не отримала в зв'язку зі складнощами в країні під час військового стану.

У червні 2022 р. проведено оперативне лікування: двобічна мастектомія з одномоментною реконструкцією; ознак карциноми не виявлено.

Враховуючи вік хворої, агресивність карциноми, наявність мутації *BRCA1*, ураження лімфатичних вузлів, порушення протоколу лікування, призначено олапариб у дозі 600 мг на добу на 1 рік (червень 2022 – липень 2023 р.). Побічні прояви спостерігались у перші 3 місяці: нудота, запаморочення, слабкість, анемія легкого ступеня. Корекція дози не проводилась.

У липні 2023 р. за даними магнітно-резонансної томографії грудних залоз виявлено ознаки капсулярної контрактури правої грудної залози як ускладнення післяопераційної гематоми.

У серпні 2023 р. відповідно до результатів КТ з контрастуванням органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза – стан після лікування з приводу *РГЗ*. Ознак хвороби не виявлено.

Таким чином, наведений клінічний випадок демонструє важливість визначення статусу *BRCA*-мутацій для оптимізації лікування хворих на *РГЗ*. Завдяки своєчасному тестуванню та виявленню генетичного дефекту *BRCA1* вдалося пояснити агресивний перебіг захворювання у молодої жінки й обрати адекватну персоналізовану стратегію лікування. Зокрема, призначення олапарибу цільовим чином вплинуло на генетичні механізми канцерогенезу, що дозволило контролювати хворобу та запобігти її прогресуванню.

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<sup>1,2</sup>**

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

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)<sup>\*3</sup>

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)<sup>\*4</sup>

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.drz.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 vitro* та ріст 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, 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 генів 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 генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями генів 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 генів 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 ( $\geq 10\%$ ), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспнея, 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 у комбінації з мієлосупресивними 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 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 фармакогляд) 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.