

Д.О. Шапочка, молекулярний генетик Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, м. Київ;  
М.Ф. Анікусько, к. мед. н., завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

# Роль імуногенності пухлини у персоналізованій терапії раку грудної залози



Д.О. Шапочка



М.Ф. Анікусько

**Рак грудної залози (РГЗ) залишається одним з найпоширеніших видів раку у жінок у світі та однією з провідних причин смерті, пов'язаної з онкологічними захворюваннями. Незважаючи на досягнутий прогрес у розробленні нових терапевтичних підходів, резистентність до лікування та несприятливий прогноз у деяких підгрупах пацієнток залишаються серйозною проблемою. У цьому контексті вивчення імуногенності, мутаційного навантаження пухлин (МНП) та інфільтрації пухлин лімфоцитами (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs) набуває все більшої актуальності. Ці біомаркери можуть відігравати ключову роль у визначенні чутливості злоякісних новоутворень до лікування та впливати на вибір режиму неoad'ювантної терапії.**

## Мутаційне навантаження пухлини та його вплив на імуногенність

МНП визначається як загальна кількість соматичних мутацій, присутніх у клітинах пухлини. Високе МНП часто асоціюється з її підвищеною імуногенністю, оскільки воно призводить до утворення більшої кількості неоантигенів, які можуть бути розпізнані імунною системою організму як чужорідні утворення. Наявність таких неоантигенів сприяє активації протипухлинної імунної відповіді та міграції лімфоцитів до пухлинного мікрооточення. Різні види раку характеризуються різним рівнем МНП [1]. Зазвичай пухлини з високим МНП, такі як меланома, рак легені та сечового міхура, вважаються більш імуногенними та, відповідно, можуть краще реагувати на імунотерапію. Однак важливо зазначити, що різні підтипи РГЗ також можуть мати різне МНП, що впливає на їх чутливість до імунотерапії.

РГЗ тривалий час розглядався як пухлина з низькою імуногенністю та незначним потенціалом для імунотерапії, особливо в контексті віддалених показників ефективності на тлі постійного лікування. Дійсно, більшість пухлин грудної залози мають відносно низьке МНП порівняно з іншими видами раку. Це означає, що у пухлинних клітинах міститься менша кількість неоантигенів, які можуть бути розпізнані імунною системою, що, відповідно, може знижувати здатність імунної системи ефективно атакувати пухлинні клітини та призводити до коротшої відповіді на імунотерапію. Проте тричі негативний рак грудної залози (ТНРГЗ) та HER2-позитивний підтип РГЗ часто характеризуються вищим МНП порівняно з іншими підтипами РГЗ. Це може сприяти кращому розпізнаванню пухлинних клітин імунною системою та активації протипухлинної імунної відповіді.

Сучасні дані також свідчать, що пухлини з високим МНП, зокрема асоційовані з мутаціями в генах *BRCA*, часто демонструють вищу повну патоморфологічну відповідь (pCR) на лікування. Наприклад, наявність мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*, які є відомими факторами ризику розвитку РГЗ, також асоціюється з підвищеним МНП і більшою частотою досягнення pCR на тлі застосування стандартних схем хіміотерапії (ХТ) на основі антрациклінів

і таксанів (АС+Т). Це пояснюється тим, що такі злоякісні новоутворення відрізняються від інших більшою кількістю неоантигенів, які можуть бути розпізнані імунною системою. Як наслідок, ці пухлини не приховуються від імунного нагляду, а навпаки, стимулюють міграцію лімфоцитів до пухлини.

## Інфільтрація пухлин лімфоцитами та її прогностичне значення

Одним із ключових факторів, що відображає здатність імунної системи розпізнавати пухлинні клітини, є TILs. Вона є важливим біомаркером імунного мікросередовища пухлини та може бути предиктором відповіді на терапію. Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з біомаркерів імуноонкології, оцінка TILs є важливим діагностичним і прогностичним інструментом у клінічній практиці [3].

Пухлини можуть мати різний ступінь інфільтрації лімфоцитами, що відображає їхню імуногенність. На рисунку 1 видно, що пухлини по-різному інфільтровані лімфоцитами. Низький рівень TILs вказує на низькоімуногенну пухлину, яка не здатна ефективно викликати імунну відповідь організму. Як зазначають М.А. Domínguez-Sejudo та співавт. (2023), такі пухлини часто характеризуються несприятливим прогнозом і можуть бути резистентними до імунотерапії [4]. Натомість високий рівень TILs асоціюється з високоімуногенними пухлинами, які можуть краще розпізнаватися та атакуватися імунною системою. U. Mehradj та співавт. (2021) підкреслюють, що наявність значної кількості лімфоцитів у пухлинному мікросередовищі може сприяти кращій відповіді на терапію та подоланню хіміорезистентності [5].

У численних дослідженнях продемонстровано, що наявність високого рівня TILs у пухлинах грудної залози корелює з підвищеною частотою досягнення pCR після неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ). Наприклад, Denkert та співавт. (2010) показали, що частота досягнення pCR була значно вищою у пацієнток із високим рівнем TILs порівняно

з низьким та середнім рівнями. Крім того, автори виділили окрему групу пухлин з переважанням лімфоцитів (lymphocyte-predominant breast cancer, LPBC), які визначалися як пухлини з рівнем TILs  $\geq 50\%$ . Частота досягнення pCR у групі LPBC була найвищою порівняно у пацієнток з не-LPBC пухлинами [6]. Ці результати були підтверджені Issa-Nummeг та співавт. (2013), які аналізували дані 313 пацієнток з РГЗ, що отримували НАХТ. Високий рівень TILs ( $\geq 60\%$ ) був пов'язаний з вищою частотою досягнення pCR порівняно з низьким рівнем TILs при застосуванні стандартних схем ХТ [7].

Крім предиктивної ролі для досягнення pCR, високий рівень TILs також асоціюється з покращенням виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ) пацієнток з РГЗ, зокрема агресивним ТНРГЗ. У великому ретроспективному дослідженні Loi та співавт. (2019) було проаналізовано дані 2148 пацієнток з ранньою стадією ТНРГЗ, які отримували ад'ювантну ХТ. Результати показали, що високий рівень стромальних TILs ( $\geq 30\%$ ) був пов'язаний з покращенням ВБП і ЗВ порівняно з пухлинами з низьким рівнем TILs ( $< 30\%$ ) [8]. Ці результати підтверджують прогностичну роль TILs для тривалої виживаності при ранньому ТНРГЗ і свідчать про потенційну користь ХТ для цього агресивного підтипу раннього РГЗ, навіть без додавання компонента імунотерапії.

## Роль хіміотерапії у модуляції імуногенності пухлини

Важливо зазначити, що не лише імунотерапія, а й стандартні методи лікування, такі як ХТ, можуть впливати на імуногенність пухлини та активувати протипухлинну імунну відповідь. Цей ефект є особливо важливим для високоімуногенних пухлин, таких як ті, що мають високе МНП або високий рівень TILs. Процес впливу ХТ на імуногенні пухлини можна описати в декілька етапів:

- **наявність чутливих до ХТ клітин і часткове ураження пухлини:** деякі злоякісні клітини чутливі до дії ХТ, що призводить до їх пошкодження та загибелі. Це забезпечує викид специфічних пухлинних антигенів, які можуть активувати імунну систему організму. Особливо ефективно це відбувається, коли пухлина вже інтенсивно інфільтрована лімфоцитами;
- **активація імунної системи:** вивільнені пухлинні антигени розпізнаються імунною системою як чужорідні структури, що ініціює імунну відповідь. Ця відповідь включає активацію антигенпрезентуючих клітин, таких як дендритні, які захоплюють та презентують антигени Т-клітинам, запускаючи каскад імунних реакцій. Слід зазначити, що *BRCA*-асоційовані пухлини мають вищий рівень чутливості до хіміопрепаратів, насамперед за рахунок нестабільності геному;

- **імунна система атакує решту пухлинних клітин:** активовані Т-клітини й інші імунні клітини здатні розпізнавати та атакувати решту пухлинних клітин, які експресують ті самі специфічні антигени. Це може посилити протипухлинну імунну відповідь та сприяти вищій ефективності ХТ;

- **рівень імунної відповіді залежить від імуногенності пухлини:** ступінь імунної активації та ефективність цього процесу безпосередньо залежать від імуногенності самої пухлини. Високоімуногенні пухлини з високим МНП або високим рівнем TILs, як правило, здатні викликати сильнішу імунну відповідь після ХТ, ніж низькоімуногенні. Цей ефект, відомий як імуногенна загибель клітин (immunogenic cell death, ICD), є важливим механізмом, за допомогою якого ХТ може посилювати імунну відповідь проти пухлини та підвищувати ефективність лікування, навіть на тлі стандартної ХТ (рис. 2) [9].

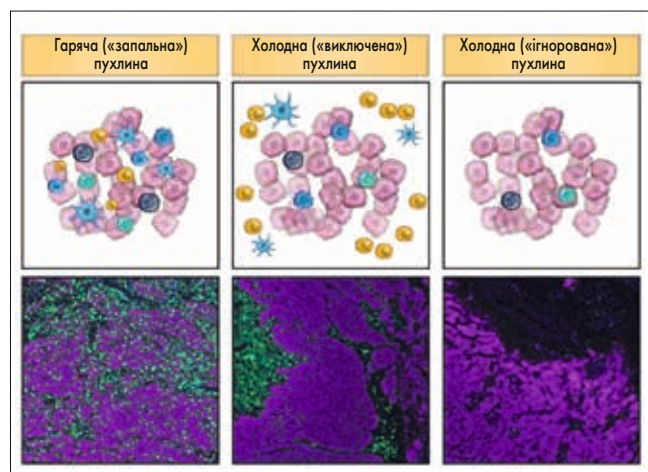


Рис. 1. Інфільтрація лімфоцитами залежно від статусу *BRCA*

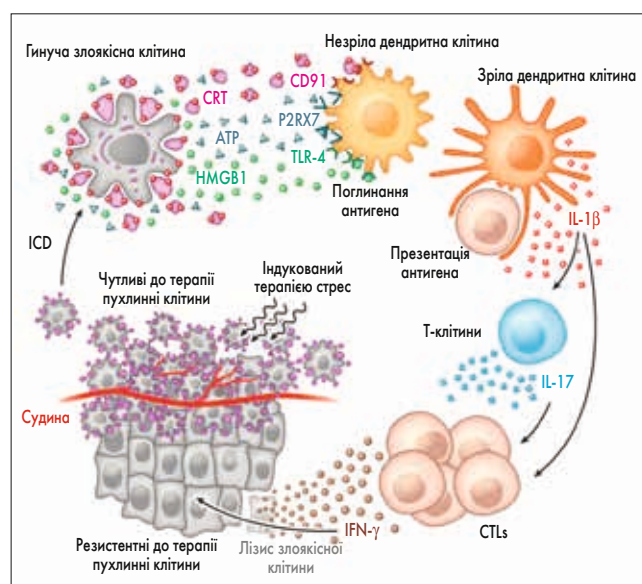


Рис. 2. Властивості ICD (за G. Kroemer, 2013)

ATP – аденозинтрифосфат; CRT – кальретикулін; CTLs – цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити; HMGB1 – ядерний білок; IFN – інтерферон; IL – інтерлейкін; TLR – toll-подібний рецептор.

## Роль мутацій *BRCA1/2* у визначенні імунногенності та відповіді на терапію

Мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* є відомими факторами ризику розвитку РГЗ й асоціюються з агресивнішим перебігом захворювання, проте за рахунок високої імунногенності *BRCA*-позитивних пухлин вони досить добре піддаються лікуванню із використанням стандартних схем НАХТ (АС+Т) та мають високі показники рСР. У нещодавніх дослідженнях показано, що наявність мутацій *BRCA1/2* може впливати на імунологічні характеристики пухлини, зокрема на рівень ТІЛс та МНП. У дослідженні Е. Nolan та співавт. (2017) продемонстровано, що пухлини з мутаціями *BRCA1* характеризуються значно вищим рівнем стромальних ТІЛс і МНП порівняно з пухлинами з «диким» типом *BRCA1*. Ці результати свідчать про те, що мутації *BRCA1* можуть впливати на імунологічні характеристики, зокрема підвищувати імунногенність ТНПГЗ [10].

Таким чином, розуміння імунологічних особливостей *BRCA1/2*-асоційованого РГЗ має важливе значення для вибору режиму НАХТ. Пацієнтки з *BRCA1/2*-позитивними пухлинами, які характеризуються високим рівнем ТІЛс та МНП, можуть розглядатися для проведення стандартного режиму НАХТ на основі АС+Т навіть без додавання препаратів платини та імунотерапії. Нещодавні дані з великої когорти пацієнтів, представлені на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO), демонструють високу частоту досягнення рСР після НАХТ у пацієнок з мутаціями *BRCA1* [11]. Відповідно до результатів дослідження, у пацієнок з ТНПГЗ і мутацією *BRCA1* частота рСР становила 79%, що значно вище, ніж в осіб без мутації (45%).

Варто зазначити, що платиновмісна ХТ (враховуючи її потенційну роль у модуляції імунногенності пухлини) може мати синергійний ефект при поєднанні із препаратами імунотерапії, особливо для пухлин з низьким рівнем імунногенності (*BRCA*-негативні, ТІЛс <50%). Разом із тим результати деяких досліджень показують, що ця комбінація може бути неефективною для високоімунногенних пухлин. Наприклад, у дослідженні NeoTRIP Michelangelo вивчалось додавання атезоліумабу (ICI anti-PD-L1) до платиновмісної НАХТ при ТНПГЗ [12]. Несподівано виявилось, що додавання атезоліумабу не сприяло значущому збільшенню частоти рСР у цій когорти пацієнок. Щоб з'ясувати можливі причини такого результату, дослідники провели додатковий аналіз імунних біомаркерів, зокрема рівня ТІЛс. Як виявилось, у дослідженні був забезпечений збалансований розподіл між групами за експресією PD-L1, проте спостерігався дисбаланс за ТІЛс із вищим рівнем ТІЛс у групі ХТ без атезоліумабу. Цей дисбаланс щодо ТІЛс міг вплинути на результати, призводячи до вищої частоти рСР у групі ХТ без додавання імунотерапії. Ці результати підкреслюють необхідність стратифікації пацієнок на основі відповідних біомаркерів, таких як мутації *BRCA*, а також рівень ТІЛс та МНП, оскільки пацієнтки із значним рівнем імунногенності можуть мати високі показники рСР навіть без додавання імунотерапії.

## Персоналізована терапія ТНПГЗ

РГЗ є гетерогенним захворюванням, що потребує індивідуалізованого підходу до лікування на основі комплексної оцінки клінічних і молекулярних характеристик пухлини. Вибір оптимальної терапевтичної стратегії залежить від таких факторів, як стадія захворювання, молекулярний підтип пухлини та наявність специфічних генетичних мутацій [13]. Особливу увагу привертає ТНПГЗ – агресивний підтип РГЗ, який характеризується відсутністю експресії рецепторів естрогенів, прогрестерону та негативним рівнем експресії HER2. Треба підкреслити, що ТНПГЗ не є однорідним і включаєпринаймні сім різних молекулярних підтипів, серед яких найпоширенішими є базалоподібні підтипи 1 та 2, а також андрогенний підтип [14]. Ці підтипи істотно відрізняються за своєю чутливістю до ХТ і частотою рСР.

Базалоподібний підтип 1 ТНПГЗ демонструє високу чутливість до ХТ та високі показники рСР. Однак базалоподібний підтип 2 та андрогенний підтип пухлини характеризуються низькою частотою рСР, що свідчить про їх низьку чутливість до стандартної ХТ [15].

Одним із ключових факторів, що визначає чутливість до ХТ при ТНПГЗ, є наявність мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*. Це унікальна когорта пацієнок, оскільки мутації *BRCA*, з одного боку, підвищують ризик розвитку ТНПГЗ, але з іншого боку, роблять його більш сприйнятливим до ХТ. Також важливо, що 80% пухлин із мутаціями *BRCA1* належать до базалоподібного підтипу ТНПГЗ [16]. Це підкреслює тісний зв'язок між мутаціями *BRCA1* та базалоподібним підтипом, який вважається більш чутливим до ХТ. У дослідженні Е.Н. Harvey-Jones та співавт. (2023) продемонстровано, що наявність мутацій *BRCA1* і *BRCA2* асоціюється з кращим прогнозом для пацієнок з РГЗ порівняно

з пацієнтками без мутацій *BRCA* за умови застосування ХТ. Крім того, подальше застосування інгібітора полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) олапарибу після ХТ покращує загальну виживаність пацієнок з раннім РГЗ при наявності гермінальних мутацій у генах *BRCA1* або *BRCA2* [17].

Одним із важливих клінічних викликів у лікуванні РГЗ з мутаціями *BRCA* є явище перехресної резистентності між препаратами платини та інгібіторами PARP. Застосування препаратів платини (карбоплатину чи цисплатину) у складі НАХТ може спричинити виникнення соматичних «реверсійних» мутацій у генах *BRCA1* або *BRCA2*, що може призводити до зниження чутливості пухлинних клітин до інгібіторів PARP, які широко застосовуються в терапії РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. Це підтверджується результатами дослідження OlupriA, в якому було продемонстровано, що за наявності препаратів платини в складі первинної ХТ користь від застосування інгібітора PARP олапарибу зберігається, проте є дещо меншою, ніж у пацієнок, які не отримували платиновмісну ХТ [18].

Враховуючі ці дані, статус мутацій *BRCA* залишається ключовим фактором для визначення стратегії лікування пацієнок з HER2-негативним РГЗ. Наявність мутацій *BRCA* впливає на вибір НАХТ (переважно без включення препаратів платини), обсяг оперативного втручання, оцінку ризиків для пацієнтки, а також вибір ад'ювантного лікування, зокрема, можливість застосування інгібіторів PARP (олапарибу). Ці рекомендації відображені у сучасних клінічних настановах провідних світових фахових спільнот. Згідно з оновленими настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2024 року та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) 2023 року, тестування на наявність мутацій *BRCA* повинно здійснюватися одночасно з визначенням статусу рецепторів гормонів, HER2 та Ki-67 на первинному етапі діагностики, навіть до проведення стадіювання за допомогою візуалізаційних методів [19, 20]. Згідно з рекомендаціями, генетичне консультування та тестування на наявність мутацій *BRCA* показані для пацієнок з підвищеним ризиком спадкового РГЗ, ТНПГЗ в будь-якому віці, а також для кандидаток на ад'ювантну терапію олапарибом.

Своєчасне отримання результатів тестування на мутації *BRCA* критично важливе для вибору оптимальної стратегії лікування. На сьогодні в Україні понад 50% пацієнок можуть отримати результати *BRCA*-тестування протягом 10 робочих днів, а решта – протягом 12 днів, що є вагомим досягненням порівняно з термінами отримання результатів у закордонних клініках (18-20 днів). В останній клінічній постанові ESMO (2023) підкреслюється, що визначення статусу *BRCA* перед лікуванням сьогодні має таке ж значення, як і визначення статусу HER2 та рецепторів гормонів [20].

## Вплив мутацій *BRCA* на вибір (нео)ад'ювантної терапії при ТНПГЗ

У численних клінічних дослідженнях, таких як GeparOCTO, GeparSixto та інших, продемонстровано, що наявність позитивного мутаційного статусу *BRCA* є предиктором високої чутливості до ХТ у пацієнок з раннім РГЗ [21-23]. Ця підвищена чутливість пов'язана з імунногенністю пухлин, спричиненою мутаціями *BRCA*. Згідно з рекомендаціями ESMO (2023), у пацієнок із мутаціями *BRCA* спостерігається висока відповідь на стандартну схему НАХТ, що включає доксорубіцин і циклофосфамід (АС), із подальшим введенням таксану. Проте існує певне плато для рівня рСР при *BRCA*-асоційованому РГЗ. Стандартна ХТ (АС+Т) здатна досягти цього плато, і додавання препаратів платини, бевацизумабу до схеми НАХТ у пацієнок з мутаціями *BRCA* не покращує частоту рСР понад 60-62%. Ці результати свідчать, що стандартна схема АС+Т залишається оптимальним вибором для НАХТ у пацієнок із мутаціями *BRCA*, оскільки вона забезпечує надвисокий рівень рСР, а включення препаратів платини може ускладнити подальше застосування інгібіторів PARP в ад'ювантному режимі через перехресну резистентність.

Цікаво відмітити, що дані останнього аналізу дослідження KEYNOTE-522, присвяченого вивченню пемброліумабу в НАХТ, не продемонстрували перевищення частоти рСР понад 63% у загальній популяції пацієнок із раннім РГЗ II-III стадій, незалежно від статусу *BRCA* [24]. Нещодавно з'явилися дані клінічної практики, згідно з якими частота рСР при застосуванні пемброліумабу в комбінації з ХТ у пацієнок із раннім ТНПГЗ складає трохи менше 60%, що є зіставним з результатами KEYNOTE-522. Важливо, що ефективність такого лікувального підходу спостерігається переважно у пацієнок із вираженими імунноопосередкованими побічними явищами. Дані демонструють достовірну кореляцію між наявністю таких явищ і високою частотою рСР (72,2 проти 30,8%,  $p=0,03$ ) [24].

Підвищений рівень імунно-опосередкованих побічних реакцій при застосуванні комбінації пемброліумабу та карбоплатину на етапі НАХТ також відмічався і в дослідженні KEYNOTE-522. При цьому приблизно 25% пацієнок були вимушені тимчасово або повністю припинити лікування через розвиток побічних явищ, що свідчить про помітний рівень токсичності такого режиму [24]. Тому, враховуючи усі чинники та наявні дані клінічних досліджень, виникає питання щодо доцільності застосування режиму із підвищеним рівнем токсичності у пацієнок із мутаціями *BRCA*, оскільки стандартна ХТ, що включає АС+Т, демонструє доволі схожі результати щодо досягнення рСР – близько 60% хворих матимуть повну відповідь і сприятливий прогноз. А для тих 40% пацієнок, у яких не буде досягнуто рСР, можливе подальше зниження ризику рецидиву за рахунок застосування інгібіторів PARP (олапарибу) в ад'ювантному режимі з забезпеченням високих показників виживаності без ознак інвазивного захворювання та ЗВ. При цьому профіль безпеки для пацієнок є прийнятним і зіставним із таким у раніше проведених дослідженнях. Серед тяжких проявів варто відмітити анемію  $\geq 3$  ступеня в 9% випадків, проте це був єдиний прояв побічних явищ 3 ступеня, що виникав у понад 5% пацієнтів.

Ад'ювантна терапія після хірургічного лікування пухлини є важливим етапом у стратегії лікування. NCCN наразі не встановлює чіткого пріоритету щодо вибору оптимального режиму ад'ювантної терапії між доступними опціями (пемброліумаб, олапариб, капецитабін). Однак при прийнятті рішення слід враховувати такі фактори, як залишкова пухлинна маса (RCB) після неoad'ювантної терапії та статус мутацій *BRCA*. Дослідження показують, що ефективність монотерапії пемброліумабом в ад'ювантному режимі залежить від рівня RCB, де пемброліумаб має перевагу перед плацебо головним чином при наявності RCB-II [25].

Щодо впливу ад'ювантного лікування на показник ЗВ, то у цьому контексті порівняння стратегій KEYNOTE-522 та OlupriA висвітлює кілька ключових моментів. По-перше, результати дослідження KEYNOTE-522 не продемонстрували достовірного покращення ЗВ при застосуванні пемброліумабу в комбінації з платиновмісною ХТ і подальшим курсом ад'ювантного лікування в монорежимі. На момент проміжного аналізу абсолютна різниця щодо ЗВ склала лише 2,8% і не досягла порогу статистичної значущості [27]. Натомість у дослідженні OlupriA застосування інгібітора PARP олапарибу в ад'ювантному режимі у пацієнок з гермінальними мутаціями *BRCA* забезпечило достовірне підвищення рівня ЗВ. Зокрема, для пацієнок, які раніше не отримували препарати платини, ризик смерті знизився на 40%. Для пацієнок, які приймали платину, зниження ризику смерті становило 12% [26]. Ці дані свідчать про те, що стратегія застосування олапарибу в ад'ювантному режимі забезпечує більш виражене підвищення ЗВ, якщо раніше не використовувалися схеми НАХТ на основі платини.

Згідно з рекомендаціями ESMO (2023), при наявності гермінальних мутацій *BRCA* пріоритет в ад'ювантному режимі віддається застосуванню олапарибу [28]. Ці рекомендації підкреслюють важливість визначення статусу мутацій *BRCA* на етапі первинної діагностики для обговорення тривалої стратегії лікування кожного пацієнта в рамках мультидисциплінарного консилиуму. Вибір оптимальної терапевтичної стратегії має базуватися на ретельному аналізі молекулярних характеристик пухлини, результатів попереднього лікування та врахуванні потенційних переваг і ризиків різних підходів з метою забезпечення максимальної тривалої користі для пацієнта.

## Висновки

Сучасні дані свідчать про відсутність переваг застосування схем на основі препаратів платини в режимі НАХТ для пацієнок з РГЗ і мутаціями *BRCA*. Ця гіпотеза ґрунтується на декількох ключових спостереженнях. По-перше, стандартна НАХТ (АС+Т) забезпечує досягнення максимально можливої частоти рСР (близько 60-62%) у пацієнок з мутаціями *BRCA*, і додавання препаратів платини та можливо імунотерапевтичних агентів не покращує цей показник. По-друге, включення препаратів платини до схем НАХТ може спричинити виникнення «реверсійних» мутацій у генах *BRCA*, що призводить до розвитку перехресної резистентності до інгібіторів PARP і зниження ефективності подальшої ад'ювантної терапії олапарибом. Однак ця гіпотеза потребує додаткової перевірки в більш масштабних рандомізованих клінічних дослідженнях для отримання остаточних висновків і формулювання рекомендацій для клінічної практики.

# 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 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<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 № 1946 від 10.11.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. Державний експертний центр МОЗ України. «Державний реєстр лікарських засобів України» <http://www.drz.com.ua/>. Останнє звернення 03.01.2024 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 та імуномодулюючі лікарські засоби. Інші антинеопластичні засоби. Олапариб. Код АТХ L01XK01. **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 або новими гормональними препаратами (НГП). **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 генів 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 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 неоад'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. **Аденокарцинома підшлункової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (mCRPC) та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із mCRPC, яким клінічно не показане проведення хіміотерапії. **Противоказання.** 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.** На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня тяжкості (ступеня 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE]), які не вимагали припинення застосування. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза ( $\geq 10\%$ ), були нудота, втома/астенія, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, дисгевзія, кашель, лейкопенія, запаморочення, задиха та диспнея. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом для лікування раку яєчників або у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування раку передміхурової залози, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених лікарських засобів при їх використанні як монотерапії. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Спосіб застосування й дози.** 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. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з місисупресивними 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 тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах 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/astrazeneca-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/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com](mailto: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 № 1946 від 10.11.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2024.

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