

Сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з важливих проблем сучасної онкоурології у зв'язку з високою поширеністю серед чоловіків, що зумовлює потребу пошуку нових ефективних схем терапії цього захворювання. Останні досягнення в діагностиці та лікуванні РПЗ були представлені 23 червня провідними вітчизняними фахівцями у рамках науково-практичного заходу «Метастатичний РПЗ: інновації заради життя», який відбувся в онлайн-режимі. Експерти онкологічної галузі особливу увагу приділили сучасній діагностиці РПЗ, ролі генетичних мутацій у перебігу захворювання, значенню хіміо-, гормонотерапії та таргетної терапії у веденні пацієнтів з РПЗ.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олег Анатолійович Войленко висвітлив сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ (мКРРПЗ).

— За даними Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), 2020 року у структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловіків у США РПЗ становить 21 та 10% відповідно. Слід зауважити, що 5-річна виживаність хворих на РПЗ протягом останніх 25 років підвищилася завдяки впровадженню нових підходів до діагностики та лікування.

Особливу увагу сьогодні варто приділити мКРРПЗ. Він характеризується наявністю у пацієнтів кастраційного рівня тестостерону (<50 нг/дл, або 1,7 нмоль/л) та біохімічного або радіологічного прогресування. Біохімічне прогресування констатується у разі підвищення рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) на 50% від початкового принаймні двічі при трьох послідовних вимірюваннях з інтервалом не менше ніж тиждень (оцінку необхідно проводити тільки якщо вміст ПСА >2 нг/мл). Радіологічне прогресування характеризується появою двох або більше вогнищ у кістках за даними остеосцинтиграфії чи нових вогнищ у м'яких тканинах або їх збільшення в розмірах, що можна класифікувати за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST).

Мутації деяких генів можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ, тому певній категорії чоловіків обов'язково слід проводити молекулярну діагностику на наявність мутацій. Зокрема, такі дослідження доцільно призначати хворим на метастатичний РПЗ; чоловікам з РПЗ групи високого ризику та членам їхніх родин з РПЗ у віці до 60 років; особам, які мають кількох родичів з діагнозом РПЗ у віці до 60 років або члена сім'ї, котрий помер від РПЗ; пацієнтам зі спадковими мутаціями у сімейному анамнезі або множинними видами раку в одній сімейній лінії. Проводиться дослідження на наявність мутацій *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13* та *MMR* (дефіцит системи репарації ДНК).

Вибір методу лікування хворих на мКРРПЗ залежить від попередньої терапії на етапі метастатичного гормоночутливого (ГЧ) РПЗ та неметастатичного ГЧРПЗ, даних про попереднє лікування мКРРПЗ, ефективності терапії та темпу прогресування на фоні попереднього лікування; відомої перехресної резистентності між агентами, спрямованими на андрогенові рецептори (АР); від супутньої терапії; відомих генетичних та гістологічних варіантів РПЗ; затверджених місцевими протоколами препаратів і відшкодування витрат на них; наявності клінічних досліджень; супутніх захворювань і загального стану пацієнта (N. Mottet et al., 2022).

Сьогодні існує багато опцій консервативного лікування метастатичного РПЗ, однак одним із важливих аспектів є продовження андрогендеприваційної терапії протягом усього життя пацієнтів.

Щодо препаратів 1-ї лінії лікування мКРРПЗ, то у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази COU-AA-302 була продемонстрована ефективність абіратерону. У ньому було показано, що використання цього препарату порівняно з плацебо супроводжувалося

вищою медіаною загальної виживаності (ЗВ) — 34,7 проти 30,3 міс відповідно. Щодо побічних явищ (ПЯ), то при застосуванні абіратерону, який завжди призначають пацієнтам у поєднанні з преднізоном, ПЯ 3-4 ступеня відзначали у 54% хворих (C.J. Ryan et al., 2015).

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази PREVAIL було продемонстровано переваги ензалутаміду порівняно з плацебо у 1-й лінії терапії мКРРПЗ щодо ЗВ (32,2 проти 30,2 міс відповідно). ПЯ будь-якого ступеня спостерігали у 97% пацієнтів, однак ПЯ, які призвели до смерті пацієнтів, розвинулися тільки у 4% учасників дослідження (T.M. Beer et al., 2014).

У рандомізованому дослідженні I.F. Tannock та співавт. (2004) показали, що медіана ЗВ була вищою у хворих, які отримували доцетаксел (17,4 міс при щотижневому прийомі препарату та 18,9 міс при отриманні лікарського засобу через кожні 3 тижні), порівняно з учасниками, котрим призначали мітоксантрон, — 16,5 міс. У зв'язку з цим стандартом хіміотерапії 1-ї лінії є застосування доцетакселу у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла через кожні 3 тижні у поєднанні з преднізоном у дозі 5 мг 2 р/добу до 10 циклів.

Щодо 2-ї лінії терапії мКРРПЗ, то у рандомізованому сліпому дослідженні II фази було показано переваги кабазитакселу порівняно з мітоксантроном (медіана ЗВ 15,1 проти 12,7 міс). ПЯ 3-4 ступеня частіше виникали при застосуванні кабазитакселу порівняно з мітоксантроном. Кабазитаксел бажано вводити у поєднанні з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором через високу частоту розвитку гематологічних ПЯ (J.S. de Vono et al., 2010). У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази COU-AA-301 було показано переваги абіратерону у комбінації з преднізоном порівняно з плацебо та преднізоном щодо медіани ЗВ у 2-й лінії терапії мКРРПЗ. Найбільш частими ПЯ при введенні абіратерону у поєднанні з преднізоном були артралгії, затримка рідини або набряки та гіпокаліємія (K. Fizazi et al., 2012).

У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази AFFIRM також спостерігалася вища медіана ЗВ при застосуванні у 2-й лінії терапії мКРРПЗ ензалутаміду порівняно з плацебо (H.I. Scher et al., 2012).

Одним із ключових досліджень, присвячених 3-й лінії терапії мКРРПЗ, було рандомізоване відкрите дослідження IV фази CARD, у якому продемонстровано переваги щодо медіани ЗВ у пацієнтів, котрі отримували кабазитаксел, порівняно з учасниками, яким призначали абіратерон або ензалутамід. Однак кількість ПЯ була більшою у групі кабазитакселу. У дослідженні було зроблено висновок про те, що оптимальною послідовністю трьох ліній терапії мКРРПЗ є насамперед застосування блокаторів АР із подальшим призначенням доцетакселу та кабазитакселу або доцетакселу з подальшим лікуванням блокаторами АР та наступним використанням кабазитакселу (R. de Wit et al., 2019).

У відкритому кросоверному рандомізованому дослідженні II фази при вивченні ефективності застосування абіратерону й ензалутаміду у різній послідовності у пацієнтів з мКРРПЗ не було виявлено переваг щодо ЗВ, що, можливо, пов'язано з наявністю перехресної резистентності (D.J. Khalaf et al., 2019). У такому випадку, на нашу думку, доцільне призначення хіміотерапії або PARP-інгібіторів (пацієнтам, яким показана така терапія).

Стандартом профілактики уражень кісток у пацієнтів з мКРРПЗ є застосування золедронової кислоти. У разі її прийому можуть спостерігатися такі ПЯ, як остеонекроз нижньої щелепи та гіпокальціємія.

Отже, сьогодні існує багато опцій консервативного лікування мКРРПЗ, однак слід пам'ятати про високу ймовірність розвитку ПЯ, що необхідно контролювати у динаміці шляхом ретельного моніторингу.



Про практичні аспекти молекулярно-генетичного тестування у пацієнтів з РПЗ розповів молекулярний генетик лабораторії LifeCode Дмитро Олександрович Шапочка.

— У процесі життєдіяльності клітин організму людини можуть виникати різні пошкодження ДНК, однак у контексті розвитку РПЗ варто приділити увагу одноланцюговим і дволанцюговим розривам ДНК. Виділяють два основні механізми репарації дволанцюгових розривів ДНК: шляхом гомологічної рекомбінації, в результаті якої відновлюється оригінальна послідовність ДНК, і шляхом негомологічного з'єднання кінців ДНК, що характеризується втратою певних нуклеотидів та подальшим зшиванням кінців ДНК. Останнє згодом призводить до накопичення помилок у структурі ДНК, що може зумовити подальше переродження клітини в ракову (C.J. Lord et al., 2012).

Однією з причин неможливості відновлення дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації є наявність мутацій у генах. Зокрема, найчастіше у пацієнтів з РПЗ виявляють мутації в генах *BRCA1*, *BRCA2* та *ATM*, які можуть бути гермінального чи соматичного генезу (M.K. Frey et al., 2017). При наявності гермінальних мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2* зростає ризик розвитку раку грудної залози і яєчника у жінок, а також раку грудної та передміхурової залози у чоловіків (N. Petrucelli et al., 2016).

В окремих дослідженнях також показано наявність взаємозв'язку між мутаціями генів *BRCA1/2* та агресивним перебігом захворювання. Зокрема, у дослідженні E. Castro та співавт. (2015) було встановлено, що у пацієнтів із гермінальною мутацією *BRCA2* та локальним чи місцевопоширеним РПЗ перебіг захворювання характеризувався більшими розмірами пухлини та частішим ураженням лімфатичних вузлів. Крім того, у пацієнтів з мутаціями генів, що беруть участь у репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації, включаючи мутації в гені *BRCA2*, при використанні стандартних методів терапії з високою ймовірністю прогноз буде гіршим, ніж за відсутності останніх (E. Castro et al., 2019). Мутації в генах, які беруть участь у відновленні пошкоджень ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR) у пацієнтів з мКРРПЗ, є мішенню для терапії інгібіторами PARP (олапариб). Застосування останнього супроводжується блокадою білка PARP (бере участь у відновленні одноланцюгових розривів ДНК), що призводить до накопичення дволанцюгових розривів, які не можуть бути ефективно відновлені у пухлинних клітинах з дефіцитом гомологічної рекомбінації. Це супроводжується подальшим наростанням геномної нестабільності та загибеллю ракової клітини.

Мутації у генах *HRR* визначають методом секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing, NGS), який дозволяє виявити всі наявні мутації, а також визначити клас їх патогенності. При цьому виявлення мутацій у генах *HRR* має важливе клінічне значення, оскільки може вплинути на подальшу тактику лікування. При виборі матеріалу для тестування перевагу слід надавати гістологічним зразкам, отриманим шляхом біопсії передміхурової залози або вісцерального метастазу чи попередньо проведеної простатектомії. Це дасть змогу визначити наявність як гермінальних, так і соматичних мутацій. Необхідно також пам'ятати, що взяття слини чи крові як матеріалу для тестування дозволить визначити наявність тільки гермінальних мутацій.

За результатами попередніх досліджень, виявлення мутацій у генах *HRR* методом NGS є успішним тільки у 69%

Продовження на стор. 4.

Сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 3.

досліджуваних зразків, при цьому причинами невдач тестування були мала кількість пухлинної тканини в гістологічному зразку, виділення недостатньої кількості ДНК і незадовільна якість виділеної ДНК. Для успішного застосування молекулярно-генетичних методів дослідження фіксація пухлинного зразка має здійснюватись у 10% розчині забуференого формаліну, кількість якого переважає об'єм зразка у 10–20 разів.

Отже, наявність мутацій у генах *HRR* у пацієнтів з мКРППЗ свідчить про несприятливий прогноз для хворих, що зумовлює потребу впровадження нових підходів до їх лікування.



Про нові можливості у лікуванні мКРППЗ з мутаціями в генах *HRR* на основі результатів рандомізованого дослідження III фази PROfound розповів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

— Серед двох зареєстрованих PARP-інгібіторів в Україні особлива увага сьогодні належить олапарибу, який застосовується у лікуванні раку яєчника, грудної, підшлункової та передміхурової залози.

Одним із досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки олапарибу у порівнянні з новими гормональними препаратами (НГП) у пацієнтів із мКРППЗ і мутаціями в генах *HRR* стало рандомізоване клінічне дослідження III фази PROfound. Критеріями включення у це дослідження слугували: наявність підтвердженого мКРППЗ, мутацій генів *HRR* у пухлинній тканині, рентгенологічного прогресування за оцінкою дослідника на тлі попередньої терапії НГП (наприклад, абіратероном та/або ензалутамідом), функціонального статусу 0–2 за шкалою ECOG та відсутність попередньої терапії інгібіторами PARP чи будь-якої іншої цитотоксичної хіміотерапії, спрямованої на пошкодження ДНК (як-от препаратами платини, мітоксантроном; дозволялося застосування доцетакселу). Учасників клінічного дослідження було розподілено у когорти А (пацієнти з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM*) та В (пацієнти з мутаціями інших генів *HRR*). Усіх учасників дослідження рандомізували для отримання олапарибу у дозі 300 мг 2 р/добу або терапії за вибором лікаря (абіратерон чи ензалутамід).

Результати дослідження свідчать про довшу виживаність без радіологічного прогресування (рВБП) за даними незалежної групи експертів (VCR) у пацієнтів з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM* (когорти А), які отримували олапариб, — медіана рВБП складала 7,39 міс порівняно з терапією за вибором лікаря — 3,55 міс (відношення ризиків — ВР — 0,34; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,25–0,47; $p < 0,001$). Таким чином, застосування олапарибу у когорти А супроводжувалося зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 66% (J.S. de Bono et al., 2020; M. Hussain et al., 2019). У когорти А частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування становила 33,3% у пацієнтів, що приймали олапариб, та 2,3% у пацієнтів, які отримували препарати за вибором лікаря (відношення шансів 20,86; 95% ДІ 4,18–379,18; $p < 0,001$; J.S. de Bono et al., 2020; J. Mateo et al., 2019). Застосування олапарибу у когорти А супроводжувалося збільшенням виживаності до наступного прогресування (ВБП2) приблизно на 5 міс та зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на фоні наступної лінії терапії на 36% порівняно з лікуванням за вибором лікаря. За даними фінального аналізу у пацієнтів когорти А, які отримували олапариб, відмічалось статистично значуще збільшення ЗВ: медіана ЗВ у групі олапарибу складала 19,1 міс, у групі НГП — 14,7 міс (ВР 0,69; 95% ДІ 0,50–0,97; $p = 0,02$). Це відповідало зниженню ризику смерті на 31% порівняно з групою терапії за вибором лікаря, незважаючи на значну кількість випадків переходу пацієнтів з цієї групи на терапію олапарибом (M. Hussain et al., 2020).

При застосуванні олапарибу в когорти А також спостерігалась тенденція збільшення часу до наростання інтенсивності болю порівняно з терапією за вибором лікаря. У більшості пацієнтів не відзначалося посилення больового синдрому через 6 та 12 міс порівняно з контрольною групою, при цьому отримані результати не залежали від початкового застосування опіатів. Крім того, при використанні олапарибу спостерігалось значне збільшення медіани часу до першого застосування опіатів для усунення онкологічного болю порівняно з терапією за вибором лікаря (F. Saad et al., 2020).

Зіставні результати було отримано в об'єднаній когорти А+В, в якій через 6 та 12 міс спостерігалось статистично та клінічно значуще покращення рВБП за оцінкою VCR порівняно з пацієнтами у групі терапії за вибором лікаря, що відповідало зниженню ризику прогресування захворювання або смерті на 51% (J.S. de Bono et al., 2020; M. Hussain et al., 2019). Крім того, частка пацієнтів з об'єктивними мутаціями генів у когорти А+В та об'єктивною відповіддю на лікування була більшою у разі застосування олапарибу порівняно з терапією за вибором лікаря (J.S. de Bono et al., 2020). Застосування олапарибу у когорти А+В супроводжувалося збільшенням ВБП2 приблизно на 4 міс, збільшенням ЗВ, зниженням тяжкості больового синдрому (за попередньо отриманими результатами дослідження щодо наявності тенденції збільшення часу до прогресування больового синдрому та часу до наростання інтенсивності болю) і збільшенням медіани часу до першого застосування опіатів для усунення онкологічного болю порівняно з терапією за вибором лікаря (M. Hussain et al., 2020; F. Saad et al., 2020).

У пошуковому аналізі на рівні окремих генів було показано найбільш виражене покращення рВБП і ЗВ на фоні застосування олапарибу у хворих із мутаціями гена *BRCA2* та відсутності користі від лікування у пацієнтів з мутаціями *PPP2R2A* порівняно з терапією за вибором лікаря (J.S. de Bono et al., 2020; M. Hussain et al., 2020). У пацієнтів з мутаціями *BRCA*, які отримували олапариб, спостерігалось зниження ризику рентгенологічного прогресування або смерті (за даними VCR) на 78% порівняно з терапією за вибором лікаря (J.S. de Bono et al., 2020).

Частота розвитку ПЯ 3 ступеня та вище у когорти А+В, яка отримувала олапариб, складала 52%, а у групі терапії за вибором лікаря — 40%, що можна пояснити майже вдвічі більшою тривалістю лікування до прогресування у групі олапарибу. Найбільш частими ПЯ, що виникали у пацієнтів, які отримували олапариб, були анемія, нудота, втомлюваність та астения (M. Hussain et al., 2020).

Таким чином, клінічне дослідження PROfound є першим рандомізованим дослідженням III фази, в якому підтверджено ефективність персоналізованого підходу до лікування РПЗ та встановлено, що олапариб на сьогодні є єдиним інгібітором PARP, який покращує ЗВ при мКРППЗ із мутаціями в генах *HRR* (когорти А) порівняно з повторним лікуванням НГП.



Професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін представив останні дані ASCO 2022 року щодо сучасних можливостей терапії мКРППЗ.

— За даними Американського товариства раку (2020), 5-річна виживаність пацієнтів з мКРППЗ становить близько 30%. Це свідчить про несприятливий перебіг цього захворювання, незважаючи на широку панель сучасних опцій лікування. Тому сьогодні існує потреба у пошуку нових підходів до терапії пацієнтів з мКРППЗ.

Одним із нових шляхів підвищення ефективності лікування хворих на мКРППЗ є застосування комбінованої терапії (PARP-інгібітору олапарибу з НГП абіратероном), механізм синергічної взаємодії яких спрямований

на посилення блокади сигнальних шляхів AP. Інгібуючи сигнальні шляхи AP, НГП індукують фенотипний дефіцит HRR (M. Asim et al., 2017).

Ефективність та безпеку застосування комбінації олапарибу з абіратероном та преднізоном порівняно з плацебо у поєднанні з абіратероном і преднізоном у пацієнтів з мКРППЗ оцінювали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази Study 08. До нього включали пацієнтів, які отримували не більше двох ліній хіміотерапії з приводу метастатичного процесу, при цьому лікування НГП раніше не призначалося. У дослідженні відмічалось статистично значуще покращення рВБП у порівнянні пацієнтів, яка підлягала лікуванню (ІТТ-популяції): медіана рВБП у групі олапарибу у поєднанні з абіратероном складала 13,8 міс, а в групі абіратерону та плацебо — 8,2 міс (ВР 0,65; 95% ДІ 0,44–0,97; $p = 0,034$), що відповідало зниженню ризику радіологічного прогресування чи смерті на 35% (N. Clarke et al., 2018).

Іншим дослідженням, у якому вивчали ефективність та безпеку олапарибу у поєднанні з абіратероном порівняно з застосуванням плацебо та абіратерону у пацієнтів з мКРППЗ у 1-й лінії, стало клінічне дослідження III фази PROpel. У ньому визначення статусу мутацій у генах *HRR* проводили ретроспективно за результатами аналізу пухлинної тканини та циркулюючої пухлинної ДНК плазми. Щодо початкових характеристик пацієнтів, то 20% включених у дослідження хворих мали симптоматичний біль, більше ніж 85% — метастази в кістках, при цьому близько 70% пацієнтів не мали мутацій у генах *HRR*. У цьому дослідженні було продемонстровано збільшення медіани рВБП на 8,2 міс (медіана рВБП складала 24,8 міс у групі олапарибу й абіратерону проти 16,6 міс у групі плацебо та абіратерону; ВР 0,66; ДІ 0,54–0,81; $p < 0,0001$), що відповідало зниженню ризику прогресування чи смерті на 34% у групі поєданого застосування олапарибу й абіратерону порівняно зі стандартною терапією абіратероном незалежно від статусу мутацій у генах *HRR*. При аналізі рВБП за оцінкою VCR було продемонстровано покращення зазначеного показника на 11,2 міс, що відповідало зниженню ризику прогресування чи смерті на 39% у групі олапарибу у поєднанні з абіратероном порівняно з групою плацебо та абіратерону (ВР 0,61; 95% ДІ 0,49–0,74; $p < 0,0001$; F. Saad et al., 2022). Переваги щодо рВБП (за оцінкою дослідника) при отриманні комбінації олапарибу й абіратерону відмічалися як у пацієнтів із мутацією в генах *HRR*, у яких на момент аналізу не було досягнуто медіани рВБП, так і в учасників без мутацій, у яких медіана рВБП складала 24,1 міс, проти 13,9 та 19,0 міс відповідно у групі плацебо й абіратерону. Результати оцінки VCR медіани рВБП відповідали таким дослідника і свідчили про клінічно значущі переваги комбінації олапарибу й абіратерону як у популяції з мутаціями в генах *HRR*, так і без мутацій (N. Clarke et al., 2022).

Застосування олапарибу та абіратерону також характеризувалося позитивною тенденцією до збільшення ЗВ порівняно з плацебо та олапарибом, однак медіана ЗВ не була досягнута в обох групах пацієнтів. Крім того, статистично значущі переваги використання олапарибу у поєднанні з абіратероном були продемонстровані щодо медіани часу до наступної лінії терапії чи смерті та ВБП2. ЧОВ у групі олапарибу й абіратерону була на 10% вищою порівняно з такою у групі плацебо та абіратерону (відношення шансів 1,60; 95% ДІ 1,02–2,53; $p = 0,0409$). У групі олапарибу й абіратерону при оцінці відповіді на терапію також спостерігалось більш виражене зниження рівня ПСА у динаміці на 10% порівняно з таким у групі плацебо та абіратерону (ВР 0,55; 95% ДІ 0,45–0,68). У дослідженні PROpel також продемонстровано керований профіль безпеки досліджуваного лікування, оскільки більшість ПЯ коригувалися призупиненням терапії та зниженням дози олапарибу без необхідності його повної відміни (F. Saad et al., 2022). Застосування комбінованої терапії олапарибом та абіратероном не супроводжувалося більш вираженою частотою розвитку ПЯ, ніж монотерапія цими препаратами (A. Thiery-Vuillemin et al., 2022).

Отже, дослідження PROpel продемонструвало перспективність комбінації олапарибу й абіратерону у хворих на мКРППЗ у 1-й лінії терапії незалежно від статусу мутацій генів *HRR*.

Таким чином, провідні фахівці з кута зору своєї спеціалізації висвітлили важливість сучасного молекулярно-генетичного тестування у пацієнтів з мКРППЗ та підтвердили ефективність олапарибу у лікуванні цього захворювання.

Підготувала Ірина Неміш



МОЖЛИВІСТЬ БОРОТИСЯ

ЛІНПАРЗА — перший і єдиний в Україні* PARP-інгібітор для лікування метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ з мутаціями в генах BRCA1/2 після прогресії на терапії новими гормональними препаратами¹⁻³

BRCA1/2 — гени раку молочної залози; PARP — полі(АДФ-рибоза)полімераза; РПЗ — рак передміхурової залози
*Станом на 20.05.2022.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), Реєстраційне посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ №814 від 16.05.2022. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025. 2. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. 3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020; 383:2345-2357

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 X46. Фармакологічні властивості. Олапариб — це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімерази 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 пацієнтів з поширеним (III-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 пацієнтів 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 пацієнтів із поширеним (III-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 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 провадитися 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 проведено лікування ім опередньої 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 гена 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 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, задиханість, 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. **Реєстраційне 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, 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-якій 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 відповідальний 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 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 №814 від 16.05.2022. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2022.

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.