

NAŠE IZKUŠNJE S PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV NA OI LJUBLJANA

Erik Škof

Izvelek

Zaviralci PARP (poli-ADP-riboza-polimeraza) so postali del standardnega vzdrževalnega zdravljenja pri bolnicah z napredujočim rakom jajčnikov v Sloveniji - po zaključku zdravljenja z operacijo in kemoterapijo v primarnem zdravljenju ali v zdravljenju ponovitve bolezni. V Sloveniji imamo na voljo dva zaviralca PARP – olaparib in niraparib. Olaparib uporabljamo kadar gre za mutacijo v genih *BRCA 1/2*, medtem ko niraparib lahko uporabljamo ne glede na status genov *BRCA 1/2* v tumorju. Do sedaj smo z olaparibom zdravili 220 bolnic, z niraparibom pa več kot 150 bolnic. Pred kratkim smo pričeli uporabljati v primarnem zdravljenju tudi kombinacijo olapariba in bevacizumaba v primeru okvare homologne rekombinacije (HRD karcinom). V prispevku prikazujemo naše dosedanje izkušnje z zdravljenjem z olaparibom in niraparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Uvod

V Sloveniji smo pričeli uporabljati zdravilo olaparib v letu 2016 kot vzdrževalno zdravljenje bolnic z recidivnim, *BRCA 1/2* mutiranim rakom jajčnikov, po odgovoru na kemoterapijo s platino - na osnovi rezultatov klinične raziskave Study-19. Bolnice so sprva prejemale olaparib 50 mg kapsule v odmerku 2x400mg (2x8 kapsul) na dan vse do leta 2019, ko smo pričeli uporabljati olaparib 150 mg tablete, ki jih bolnice prejemajo v odmerku 2x300mg (2x2 tableti) na dan. Sprememba formulacije olapariba je pripomogla k temu, da beležimo veliko manj slabosti ob jemanju olapariba ob enaki učinkovitosti pri ponovitvi bolezni – raziskava SOLO-2. Naše izkušnje glede učinkovitosti in varnosti zdravljenja z olaparibom pri zdravljenju ponovitve bolezni so bile že objavljene v reviji Onkologija leta 2021 – naši rezultati so bili primerljivi z rezultati raziskav Study-19 in SOLO-2.

V letu 2019 smo pričeli uporabljati olaparib v sklopu primarnega zdravljenja *BRCA 1/2* mutiranega napredujočega raka jajčnikov (FIGO stadij III/IV) kot monoterapija po zaključenem zdravljenju z operacijo in kemoterapijo – na osnovi raziskave SOLO-1. Ker je pogoj za zdravljenje z olaparibom prisotnost mutacije v genih *BRCA 1/2*, smo aktivno pristopili k določanju mutacije v genih *BRCA 1/2*. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana od januarja 2019 določamo mutacijo v genih *BRCA 1/2* iz tumorskega tkiva že ob postavitvi diagnoze, ob tem sočasno sprožimo tudi postopek za genetsko onkološko svetovanje – z namenom, da se opredeli vrsta mutacije v genih *BRCA 1/2* (somatska ali zarodna). Preden smo uvedli ta postopek v redno klinično prakso, smo opravili validacijo zanesljivosti našega testiranja mutacije genov *BRCA 1/2* iz tumorja, ki je pokazala 97% zanesljivost naše metode. Rezultate smo pred kratkim objavili v strokovni literaturi. Zaradi testiranja genov *BRCA 1/2* za namen zdravljenja, smo na OI prilagodili tudi klinično pot za genetsko onkološko svetovanje. Za določanje mutacije genov *BRCA 1/2* v tumorju je potrebno

pridobiti tumorsko tkivo z operacijo ali biopsijo. V primeru slabšega splošnega stanja bolnic kot posledica napredovale bolezni in/ali pridruženih bolezni je to včasih nemogoče. V sklopu našega raziskovalnega dela smo uspeli prikazati, da je določanje mutacije v genih *BRCA 1/2* v tumorju možno tudi iz citološkega materiala – doktorsko delo Andreje Gornjec (2019) in doktorsko delo Simone Miceska (2023).

Od leta 2021 imamo na voljo v Sloveniji tudi zdravilo niraparib. Niraparib uporabljamo kot vzdrževalno zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov, po odgovoru na kemoterapijo s platino, v sklopu primarnega zdravljenja (raziskava PRIMA) in/ali v sklopu zdravljenja ponovitve bolezni (raziskava NOVA). Za razliko od olapariba lahko uporabljamo niraparib ne glede na status mutacije v genih *BRCA 1/2*. Niraparib uporabljamo v odmerku 200mg na dan.

Od marca letos omogočamo bolnicam z rakom jajčnikov v primarnem zdravljenju tudi kombinirano vzdrževalno zdravljenje z olaparibom in bevacizumabom, v primeru, da gre v tumorju za okvaro homologne rekombinacije (HRD karcinom). Homologna rekombinacija je popravljalni mehanizem DNK, ki je okvarjen pri polovici bolnic z rakom jajčnikov. Najpogostejši razlog za HRD je okvara genov *BRCA 1/2* (20-25%), obstajajo pa tudi drugi razlogi (metilacija promotorske regije BRCA1, okvara genov *RAD51*, *PALB2*, *CHEK2*, itd.). Raziskava PAOLA-1 je pokazala, da imajo bolnice s HRD karcinomom izrazito dobrobit vzdrževalnega zdravljenja s kombinacijo olapariba in bevacizumaba v primarnem zdravljenju v primerjavi z bevacizumabom v monoterapiji (preživetje brez ponovitve bolezni 48 mesecev proti 18 mesecev). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo septembra 2023 pričeli s določanjem HRD vsem bolnicam z rakom jajčnikov že ob diagnozi. Na ta način omogočamo vsem bolnicam z rakom jajčnikov najboljše možno zdravljenje in s tem najboljšo možno prognozo.

Rezultati

Do sedaj smo na Onkološkem inštitutu zdravili skupno 220 bolnic z olaparibom. V Tabeli 1 prikazujemo število bolnic, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu glede na linijo zdravljenja.

Tabela 1: Število bolnic z olaparibom po letih (2015-2023) na OI glede na linijo zdravljenja

	2015*	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (sept)	Skupaj
Prva linija	-	-	-	-	2**	28	26	31	17	104
1. relaps	1	8	14	5	17	11	13	4	7	80
2. relaps	1	7	5	3	1	1	0	1	-	19
≥3. relaps	-	5	1	-	4	1	2	-	-	17
Skupaj:	2	23	21	8	24	41	41	36	24	220

*Early access programme – ZZZS odobritev februar 2016 za zdravljenje ponovitve bolezni

** Prva linija od 14.oktober 2020 (ZZZS odobritev) – pred tem datumom individualna odobritev ZZZS za 1. linijo

Prva bolnica je pričela z jemanjem olapariba novembra 2015 v sklopu zdravljenja 2. ponovitve bolezni – ob redni kontroli oktobra 2023 je bila brez znakov ponovitve bolezni in brez sopojav ob zdravljenju z olaparibom v polnem odmerku – 2x300mg vsak dan. Po podatkih iz literature naj bi bilo takšnih primerov dolgotrajnih remisij bolezni doseženih pri 10-20% bolnic.

Trenutno prejema večina bolnic vzdrževalno zdravljenje z olaparibom v 1. liniji zdravljenja (104 bolnice). Mediani čas sledenja bolnic v 1. liniji zdravljenja z olaparibom je trenutno 24 mesecev. Do sedaj se je bolezen ponovila pri 26% bolnic – to pomeni, da je brez znakov za ponovitev bolezni po dveh letih sledenja 74% bolnic, kar je vzpodbudno. Zaenkrat je čas sledenja prekratek za analizo celokupnega preživetja.

Do sedaj smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili skupno 150 bolnic z niraparibom. Bolnice so prejemale niraparib v sklopu primarnega zdravljenja ali v zdravljenju ponovitve bolezni. Vse bolnice so pričele zdravljenje z odmerkom 200mg na dan. Analiza prvih 101 bolnic je pokazala, da zdravljenje z niraparibom predstavlja večji izziv za zdravnika in bolnice, ker povzroča večjo hematotoksičnost kot olaparib – to je v skladu z že znanimi podatki raziskav NOVA in PRIMA. V tabeli 2 prikazujemo resne neželene učinke zdravljenja (stopnja 3 ali 4) z olaparibom in niraparibom. Mediani čas sledenja bolnic zdravljenih z niraparibom je trenutno še prekratek (8 mesecev) za oceno učinkovitosti zdravljenja.

Tabela 2: Resni neželeni učinki (stopnja 3 ali 4) olapariba in nirapariba

	<u>olaparib</u>		<u>niraparib</u>	
Število bolnic	220		101	
Delež bolnic v 1., 2., 3. in naslednjih linijah zdravljenja (%)	47%, 36%, 9%, 8%		43%, 45%, 10%, 2%	
povprečno trajanje zdravljenja v mesecih (interval)	12 (1-95)		4,5 (1-15)	
Neželeni učinki stopnje 3 ali več - SAE (G3)				
anemija	11	6%	14	14%
trombocitopenija			8	8%
nevtropenija	1	0.5%		
nevrolške težave			1	1%
slabost/bruhanje	6	3%	1	1%
krvavitev				
arterijska hipertenzija				
proteinurija				
bolečine				
venska tromboza/embolija				
fistula				
COVID-19	4	2%	2	2%
MDS	1	0.5%		
SAE (G3)	22	10%	20	20%
Nižanje odmerka zaradi AE	45	20%	29	29%
Predčasna prekinitiv zdravljenja zaradi AE	16	7%	14	14%
Vsi neželeni učinki so bili poročani po sistemu OI.				

Kot je razvidno iz tabele 2, je bil delež resnih neželenih učinkov (stopnja 3 ali 4) pri olaparibu 10%, pri niraparibu pa 20%. Zaradi neželenih učinkov je bilo potrebno znižati odmerek olapariba pri 20% bolnic, pri niraparibu pa pri 29% bolnic. Zaradi neželenih učinkov je bilo potrebno predčasno prekiniti zdravljenje z olaparibom pri 7% bolnicah, pri niraparibu pa pri 14% bolnic.

V letošnjem letu smo pričeli s kombiniranim vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom in bevacizumabom v primarnem zdravljenju raka, kadar gre za HRD karcinom. Prve bolnice so šele pričele s tovrstnim zdravljenjem, zato je zaenkrat še prekmalu za oceno varnosti in učinkovitosti.

Zaključek

Naše izkušnje z olaparibom in niraparibom so dobre. Oba zaviralca PARP omogočata boljše prognozo bolnicam z rakom jajčnikov v sklopu vzdrževalnega zdravljenja. Z uporabo zaviralcev PARP je postalo določanje mutacije v genih *BRCA 1/2* in določanje HRD v Sloveniji del standardnega postopka že ob postavitvi diagnoze rak jajčnikov.

Literatura

1. Ledermann JA, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 22;11:1758835919849753. doi: 10.1177/1758835919849753. PMID: 31205507; PMCID: PMC6535754.
2. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22 (5): 620-31. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00073-5).
3. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):609-617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082969; PMCID: PMC9870219.
4. Gornjec A., Novakovic S., Stegel V. *et al.* Cytology material is equivalent to tumor tissue in determining mutations of *BRCA 1/2* genes in patients with tubo-ovarian high grade serous carcinoma. *BMC Cancer* **19**, 296 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5535-2>.
5. Miceska S, Škof E, Novaković S, et al. Cytopathological assessment is an accurate method for identifying immunophenotypic features and *BRCA1/2* mutations of high-grade serous carcinoma from ascites. *Cancer Cytopathol*. 2023 Mar;131(3):188-197. doi: 10.1002/cnc.22664. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399410.
6. Stegel V, Blatnik A, Škof E, et al. Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in *BRCA1/2* and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 10;14(6):1434. doi: 10.3390/cancers14061434. PMID: 35326583; PMCID: PMC8946582.
7. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S., et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncol* 2023. Volume 34 - Issue 8: 681-92. ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>