

PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV: V DOBREM IN V SLABEM

Maja Ravnik

Izveček

Pri raku jajčnika imamo po zaključenem primarnem zdravljenju (operaciji in sistemski terapiji) več možnosti nadaljevanja zdravljenja bolnic. Kakšen pristop bomo izbrali je odvisno od več dejavnikov; izhodiščnega stadija bolezni in odgovora na primarno zdravljenje. V kolikor ima bolnica izhodiščni stadij bolezni FIGO I, običajno sledi redno sledenje bolezni. Dodatna terapija tukaj ni potrebna. V primeru višjih stadijev pa imamo več možnosti, kar je odvisno od samega odgovora bolezni na uvedeno terapijo prve linije in nenazadnje od izbire bolnice.

V kolikor je bolezen napredovala med samim začetnim zdravljenjem, moramo zamenjati sistemsko zdravljenje z novo linijo. V kolikor je bil po prvem zdravljenju dosežen dober odgovor bolezni, lahko bolnici ponudimo vzdrževalno terapijo, bodisi s PARP inhibitorji ali bevacizumabom. Izbor PARP inhibitorja je odvisen tudi od prisotnosti mutacije v BRCA genu.

Uvod

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje pri epitelijskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja in tudi pri zdravljenju ponovitve bolezni. Pri raku jajčnika imamo po zaključenem primarnem zdravljenju (operaciji in sistemski terapiji) več možnosti nadaljevanja zdravljenja bolnic. Kakšen pristop bomo izbrali je odvisno od več dejavnikov; izhodiščnega stadija bolezni in odgovora na primarno zdravljenje.

Nižji stadiji

V kolikor ima bolnica izhodiščni stadij bolezni FIGO I, običajno sledi redno sledenje bolezni. Dodatna terapija ni potrebna.

Višji izhodiščni stadiji - napredovala bolezen

V primeru višjih stadijev bolezni imamo več možnosti, kar je odvisno od samega odgovora bolezni na uvedeno terapijo prve linije in nenazadnje od izbire bolnice. Pri bolnicah z napredovalo boleznijo imamo za vzdrževalno zdravljenje na voljo dve vrsti tarčnih zdravil: bevacizumab in zaviralce PARP (ang. Poly ADP - Ribose Polymerase).

Zaviralci PARP

V kliničnih raziskavah je bilo preizkušenih več PARP inhibitorjev, vendar imamo v Sloveniji možnost uporabe dveh: olapariba (Lymparza®) in nirapariba (Zejula®). Veliparib, tretji preizkušen PARP inhibitor, ki se je izkazal kot učinkovit pa v Sloveniji ni registriran. Možnost vzdrževalne terapije s PARP inhibitorji je zato že vključena v Slovenska priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov (Slika 1).

TARČNA ZDRAVILA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Bevacizumab:</i><ul style="list-style-type: none">- možnost pri stadiju IIIB, IIIC ali IV- sočasno s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji po koncu zdravljenja s kemoterapijo (ne glede mutacijo v genu BRCA 1/2)- pri bolnicah z mutacijo BRCA 1/2 ali okvaro homologne rekombinacije lahko v kombinaciji z vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom (financiranje kombiniranega zdravljenja s strani ZZS še ni odobreno)• <i>Olaparib:</i><ul style="list-style-type: none">- možnost pri stadiju III ali IV- vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (le bolnice z mutacijo v genu BRCA 1/2)• <i>Niraparib:</i><ul style="list-style-type: none">- možnost pri stadiju III ali IV- vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2)

Slika 1. Izsek iz Slovenskih priporočil za obravnavno bolnic z rakom jajčnikov (v pripravi).

Olaparib

Olaparib je prvo registrirano tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev PARP proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v DNA. Učinkovitost vzdrževalne terapije z olaparibom je med drugim potrdila klinična raziskava SOLO-1. Vse vključene bolnice so imele izhodiščno napredovalo obliko bolezni (stadij FIGO III ali IV) in dokazano mutacijo v BRCA 1/2 genu. Prav tako so prejele sistemsko zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Raziskava je dokazala, da je vzdrževalna terapija z olaparibom, ki so ga bolnice prejemale 2 leti po uspešno zaključenem primarnem zdravljenju, omogočila zmanjšanje možnosti ponovitve bolezni ali smrti za 70%. Tudi kasnejši podatki spremljanja teh bolnic so pokazali, da je več kot 50% vključenih bolnic 5 let po zaključku terapije brez bolezni.

Na podlagi teh rezultatov je ZZS registrirala olaparib (Lymparza®) kot vzdrževalno terapijo pri bolnicah z napredovalim (FIGO stadij III in IV) epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

Zdravljenje po zaključni kemoterapiji: Olaparib je peroralno zdravilo v obliki tablet (150mg, 100mg, 50mg tablete). Priporočen začetni dnevni odmerek olapariba je 2 x 300 mg. Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 24 mesecev.

Niraparib

Niraparib je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti. Kot so pokazale že izhodiščne študije pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, je niraparib učinkovit ne glede na prisotnost mutacije gena BRCA 1/2. V klinični raziskavi PRIMA, kjer je bil niraparib testiran kot vzdrževalno zdravljenje po prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine, je bila dokazana dobrobit terapije pri tistih bolnicah, ki so imele po zaključenem

primarnem zdravljenju dosežen delni odgovor boleznici (8.3 mesecev vs. 5.6 mesecev v skupini placebo, HR 0.60). V skupini bolnic, ki so imele po zaključenem primarnem zdravljenju popolni odgovor, pa je čas brez ponovitve boleznici ali smrti bil 16.4 mesecev vs. 9.5 mesecev v skupini s placebo (HR 0.60). Niraparib (Zejula®) je tako ZZS odobrila kot monoterapijo za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z ali brez mutacije gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Je peroralno zdravilo v obliki kapsul (100 mg kapsule). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku. Priporočeno trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Stranski učinki zdravljenja

Stranski učinki zdravljenja z olaparibom in niraparibom so si zelo podobni in večinoma se pojavljajo v blažjih oblikah. Najpogosteje se pojavljajo slabost in bruhanje, utrujenost (fatigue), anemija, neutro- in trombopenija, redkeje driska ali zaprtost, bolečine v trebuhu, glavobol. Stanske učinke lahko zelo dobro odpravljamo z že znano podporno terapijo oziroma redno telesno aktivnostjo (utrujenost).

Zaključek

Možnost vzdrževalne terapije pri bolnicah z izhodiščno napredovalimi stadiji epiteljskega raka jajčnika so se v zadnjih letih močno razširile, v prid dolgoročnega in kvalitetnega nadzora nad boleznijo. Soočamo se z rezultati večletnega preživetja brez boleznici, kar smo pred uvajanjem tovrstnega zdravljenja le redko zasledili. Z napredovanjem spoznanj in razvoja medikamentozne terapije se bomo v prihodnosti soočali še s prihodom novih in učinkovitih zdravil, kot tudi z morebitnimi kombinacijami le teh. V prid tega govorijo znanstveni izsledki ob uporabi vzdrževalne kombinirane terapije olapariba in bevacizumaba.

Literatura

1. Slovenske smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov (v pripravi, 2022).
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495-505.
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391-402.