

## ONKOLOGIA

Rozmawiała Iwona Kazimierska

# Inhibitory PARP to przełom w leczeniu raka jajnika. Pacjentki nie powinny dłużej czekać na ich refundację

Jak są w Polsce leczone chore na raka jajnika i co należałoby zrobić, by wydłużyć czas do progresji i czas przeżycia, mówi dr hab. n. med. Radosław Mądry, kierownik Oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

**Według statystyk rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, w Polsce przeżycie 5-letnie osiąga tylko 44 proc. chorych. Dlaczego tak się dzieje?**

Są dwie przyczyny. Po pierwsze, jest to nowotwór, który nie daje wczesnych objawów. Po drugie, nie mamy żadnego narzędzia, które pozwoliłoby na jego wczesne wykrywanie. W innych nowotworach ginekologicznych, np. raku trzonu macicy, pojawiają się bardzo wczesne objawy, sygnałem alarmowym są krwawienia z dróg rodnych. Rak szyjki macicy nie daje wczesnych objawów, ale mamy aktywnie prowadzony screening, czyli jesteśmy w stanie rozpoznać go, zanim pojawią się objawy, a u części kobiet nawet wykrywamy stany przedrakowe. W raku jajnika takiej możliwości nie ma. Niestety nie udaje się wykryć tego nowotworu wcześniej, chyba że przypadkowo, podczas zabiegu wykonywanego z innego powodu.

**Czy to oznacza, że za pomocą USG dopochwowego nie można wykryć raka jajnika?**

Za pomocą ultrasonografii można wykryć raka jajnika, ale wtedy często nowotwór jest już rozsiany. Wcześniej mówiłem o badaniach screeningowych, które zmniejszają zachorowalność i umieralność na dany nowotwór – i tylko takie mają sens. Nie mamy badania, które zastosowane w zdrowej populacji jest w stanie wykryć wczesne postaci raka jajnika. Bardzo często rozpoznajemy tego raka za pomocą ultrasonografii. Ginekolog wykonuje pacjentce badanie i znajduje guz wielkości 5–7–12 cm. Taką chorą kieruje się na leczenie chirurgiczne i w trakcie operacji znajduje się nowotwór jajnika, ale w 70 proc. przypadków jest to już niestety proces rozsiany.

Trzeba pamiętać, że rak jajnika powstaje w nabłonku pokrywającym jajnik albo nabłonku wyściełającym jajowód, a tam naprawdę nie ma żadnych barier anatomicznych. Gdy komórki nabłonka się złuszcza i odkleja, trafiają do pustej przestrzeni jamy brzusznej i z wypełniającym ją płynem rozsiewają się po całym brzuchu. Dlatego rozsiew nowotworu jest błyskawiczny. Gdy podczas zabiegu otwieramy brzuch pacjentki z podejrzeniem raka jajnika, ponieważ ma już typowe objawy – płyn w brzuchu, duży guz w przydatkach, podwyższone stężenie markera CA 125, najczęściej znajdujemy bardzo rozsiany proces nowotworowy obejmujący kopuły przepony, otrzewną pokrywającą wątrobę czy jelita. Taka chora ma raka jajnika rozsianego po całym brzuchu.



**W raku jajnika najważniejsze słowo to „optymalna” – operacja, diagnostyka, opieka doświadzonego lekarza, farmakoterapia. Zaczijmy od początku, czyli od zabiegu chirurgicznego.**

Chirurgia jest podstawową metodą leczenia, gdy je rozpoczynamy, przy czym w określonej sekwencji. Marzeniem każdego ginekologa onkologa jest, żeby każda pacjentka mogła być poddana operacji na samym początku terapii. Leczenie operacyjne ma kilka celów. Pierwszym jest potwierdzenie rozpoznania histopatologicznego. W 10 proc. przypadków podejrzenie raka jajnika się nie potwierdza. Okazuje się natomiast, że pacjentki mają inne raki: jelita grubego, piersi, trzonu macicy. Jeżeli potwierdzimy obecność raka jajnika, to bardzo ważne jest, by z materiału histopatologicznego wykonać badania genetyczne. Kolejnym celem zabiegu jest określenie stopnia zaawansowania choroby. Oczywiście wcześniej wykonywane są badania obrazowe. Minimalnym standardem jest trójpunktowa tomografia (klatki piersiowej, brzucha i miednicy), ale często nie odpowiada ona na pytanie, czy to jest rak, przykładowo, w stopniu III B czy III C, a ta informacja jest istotna dla rokowania i przebiegu leczenia. W trakcie operacji możemy ocenić i opisać stopień zaawansowania. Jeżeli w brzuchu jest rozsiew, ale nie ma zmian większych niż 2 cm, to będzie stopień III B, jeżeli istnieje jakakolwiek zmiana większa niż 2 cm – III C, gdy są zmiany, których nie było widać w tomo-

grafii, albo przerzuty w żywym mięszu wątroby, to będzie stopień IV. Trzeci cel to doszczętne usunięcie makroskopowych cech nowotworu. Jest on możliwy do osiągnięcia w ok. 40–50 proc. przypadków bez właściwej selekcji chorych. Takie zabiegi są zazwyczaj związane z wycięciem macicy, jajników i jajowodów, a nierzadko także częściową resekcją jelita, otrzewnej pokrywającej miednicę, odbytnicy. Podczas zabiegu z otwarciem brzucha, który ostatnio często zastępujemy laparoskopią, jesteśmy również w stanie przewidzieć, że chora zapewne nie uzyska efektywnej cytoredukcji. Wtedy zaczynamy jej podawać chemioterapię neoadiuwantową. Po trzech kursach staramy się jeszcze raz wykonać zabieg chirurgiczny.

Podczas zabiegu laparoskopowego jesteśmy w stanie ocenić stopień zaawansowania nowotworu, pobrać materiał do badania histopatologicznego i genetycznego i wtedy zdecydować, czy możliwe jest dokonanie resekcji całego guza. Jeśli decyzję o resekcji podejmujemy po laparoskopii, to odsetek pacjentek, u których udaje się całkowicie usunąć guz, wzrasta do 80 proc. To jednak oznacza, że u 20 proc. nie udaje się tego osiągnąć z różnych powodów. Selekcja chorych odbywająca się od momentu przyjęcia na oddział to cały proces.

Część pacjentek nie kwalifikuje się do radykalnego zabiegu z powodu stanu ogólnego, obciążenia chorobami współistniejącymi, wyniszczenia organizmu. U nich wykonamy laparoskopię, by pobrać materiał histopatologiczny. U chorych w dobrym stanie ogólnym celem laparoskopii jest ocena możliwości całkowitego usunięcia guza. To jest bardzo istotne, bo tzw. niepotrzebne otwarcia brzucha są mało skuteczne, wydłużają czas leczenia z powodu dłuższego gojenia się rany niż po laparoskopii i zwiększają liczbę powikłań.

**Jak wygląda leczenie systemowe raka jajnika?**

Leczenie systemowe składa się z dwóch lub trzech leków – dwa podstawowe to pochodna platyny i paklitaksel podawane zazwyczaj sześć razy co 21 dni. Wiemy, że pacjentki w stopniu IV zaawansowania choroby lub nieoperowane, u których jesteśmy w stanie potwierdzić dużą masę nowotworu spełniającą kryteria stopnia III, a także chore, u których podjęto leczenie operacyjne, ale nie udało się usunąć nowotworu i w brzuchu pozostały zmiany większe niż 1 cm, odnoszą korzyści z zastosowania dodatkowo bewacyzumabu. Podaje się go co 21 dni 18 razy, czyli przez rok. Ta grupa chorych, która niestety źle rokuje, dzięki takiemu leczeniu uzyskuje poprawę wyników terapii i wydłużenie czasu przeżycia od 4 do ok. 10 miesięcy. Im wyższy stopień zaawansowania choroby, tym większa korzyść. Mniej więcej 30 proc. chorych tak leczonych, kończąc roczną terapię, nie ma jeszcze progresji choroby. Można zatem wnioskować, że pewnie odniosłyby korzyść z wydłużenia leczenia bewacyzumabem, ale obecnie w ramach programu lekowego dopuszczone jest tylko 18 podań.

Jeżeli zabieg się udał i podajemy pacjentce chemioterapię, po sześciu jej kursach przechodzimy do obserwacji. Kobiety przyjmujące bewacyzumab przechodzą pod obserwację po zakończeniu jego podawania, czyli po 12–13 podaniach. U chorych, które przeszły tylko laparoskopię albo w ogóle nie miały operacji, po trzech kursach chemioterapii podejmowana jest próba wykonania zabiegu. Jeżeli on się uda, następują trzy kursy chemioterapii, a po nich obserwacja. Jeśli przed pacjentką otrzymywała bewacyzumab, to jest to kontynuowane. Siedemdziesiąt kilka procent pacjentek odpowiada na pierwszą linię leczenia. Dochodzi u nich praktycznie do całkowitej remisji. To oznacza, że badania obrazowe nie uwidaczniają zmian, kobieta nie ma dolegliwości, nastąpiła normalizacja markerów. Pozostałe 10–15 proc. chorych

uzyskuje częściową odpowiedź na leczenie, a ok. 5 proc. ma progresję w trakcie pierwszej linii leczenia. Czyli w sumie ten nowotwór bardzo dobrze odpowiada na leczenie pierwszej linii.

#### **| Jak często dochodzi do wznowy i jakie jest wówczas optymalne postępowanie?**

Amerykanie mówią o raku jajnika „nowotwór 3/4” – 3/4 przypadków stanowi choroba w wysokim stopniu zaawansowania, 3/4 chorych bardzo dobrze odpowiada na leczenie. Jest jeszcze trzecie 3/4 – to chore, które odpowiedziały na leczenie, miały całkowitą remisję, jednak pojawiła się u nich wznowa, zazwyczaj do 3 lat po zabiegu. Tych pacjentek nie uda się już wyleczyć, natomiast jesteśmy w stanie istotnie wydłużyć im życie i poprawić jego jakość. Z pojawieniem się wznowy rozważamy zabieg chirurgiczny. Może on przynieść korzyść, ale w bardzo wyselekcjonowanej grupie. U pozostałych chorych po wznowie od razu rozpoczynamy chemioterapię i tutaj bardzo ważny jest czas od zakończenia leczenia do wystąpienia wznowy. Jeżeli przekracza 6 miesięcy, uznajemy, że pacjentka jest platinowrażliwa i możemy znowu zaproponować jej pochodne platyny z paklitaksemem albo innymi lekami, np. gemcytabiną.

U tych chorych powinniśmy zawsze wykonać badania obrazowe, żeby mieć punkt odciążenia. Jeżeli odpowiedzą na leczenie, mają raka surowicowego, wysoko zróżnicowanego (*high-grade serous ovarian cancer* – HGSOC) i potwierdzoną patogenną mutację w genach *BRCA1/2*, to możemy im podać olaparyb będący inhibitorem PARP, który istotnie wydłuża życie, bo o ponad 16 miesięcy. Pacjentki, które uzyskają odpowiedź na leczenie (mniej więcej 57–60 proc.), będą otrzymywały olaparyb w postaci tabletki aż do progresji. Wiemy z badań, że lek ten może i powinien być stosowany także w pierwszej linii, czyli po uzyskaniu odpowiedzi na pierwszą linię terapii. Niestety w Polsce nie jest jeszcze refundowany. Liczymy, że refundacja pojawi się wkrótce. Obecnie zastosowanie olaparybu jest możliwe tylko w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej, co istotnie ogranicza jego dostępność.

#### **| Czy rak jajnika jest wyleczalny, czy celem terapii jest tylko wydłużenie czasu do progresji i wydłużenie przeżycia?**

Rak jajnika jest wyleczalny u mniej więcej 20 proc. chorych. Większość stanowią pacjentki z chorobą w I i II stopniu zaawansowania, ale pojedyncze chore z rakiem w III stopniu też się zdarzają. Gdy dochodzi do wznowy, przy obecnie dostępnej technologii nie udaje się nam wyleczyć żadnej pacjentki. W tej grupie chorych celem jest istotne wydłużenie czasu życia.

Nasz cel zależy od tego, w którym momencie leczenia jesteśmy. Jeżeli zaczynamy terapię, przynajmniej u części chorych naszą intencją jest wyleczenie. Pacjentki, które uzyskały całkowitą odpowiedź na zastosowaną terapię, u których można było wykonać zabieg cytoredukcyjny, czyli usunąć masę nowotworu, i otrzymały właściwą chemioterapię – mają szansę na wylec-

nie. Ta szansa znika w momencie pojawienia się wznowy, a to jest kwestia losowa – nie jesteśmy w stanie przewidzieć, kto będzie miał wznowę, a kto nie.

#### **| W ubiegłym roku podczas dwóch kongresów medycznych – Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) – ogłoszone zostały wyniki badań odnoszące się do skuteczności inhibitorów PARP. Coraz głośnieji i coraz częściej mówi się o przełomie w leczeniu chorych na raka jajnika w związku z tymi lekami. Dlaczego to jest rewolucja?**

Po raz pierwszy zyskaliśmy dowody, że lek stosowany w leczeniu podtrzymującym w przypadku wznowy wydłuża życie o ponad 16 miesięcy. Kilka lat wcześniej dowiedzieliśmy się, że leczenie podtrzymujące olaparybem wydłuża czas do progresji. Opublikowane w 2017 r. wyniki badania SOLO-2 pokazały, że olaparyb prawdopodobnie zapewnia również istotne wydłużenie czasu przeżycia. Podczas ubiegłorocznego kongresu ASCO ogłoszono finalne wyniki badania SOLO-2, które pokazują wydłużenie czasu przeżycia o 16 miesięcy.

W 2017 r. ogłoszono także wyniki badania SOLO-1 obejmującego pacjentki, którym podawano olaparyb w pierwszej linii leczenia. W 2020 r. podczas kongresu ESMO zaktualizowano je o dane gromadzone przez prawie 2 lata. Czas do progresji po zastosowaniu olaparybu wydłużył się do 54 miesięcy (w grupie bez olaparybu – 13 miesięcy). U chorych, które uzyskały całkowitą remisję po leczeniu pierwszej linii, różnica jest jeszcze większa – mediana dotychczas nie została osiągnięta, ale kalkuluje się, że wyniesie 66–67 miesięcy. To jest czterokrotne wydłużenie czasu do progresji! Nie wiemy, jaki będzie całkowity czas przeżycia, ale są już dane dotyczące czasu do następnej progresji, czyli do kolejnej chemioterapii. One również wskazują na przewagę olaparybu. Liczymy, że to się przełoży na wydłużenie czasu przeżycia.

Na tym samym kongresie ESMO pokazano również wyniki badania dotyczącego stosowania połączenia bewacyzumabu i olaparybu – PAOLA 1. Uczestniczyły w nim pacjentki z mutacją *BRCA1/2*, ale także bez niej, czyli badano całą populację chorych. Okazało się, że takie połączenie można bezpiecznie stosować i wydłuża ono czas do progresji w grupie chorych, które mają mutację oraz tzw. uszkodzenie systemu homologicznej rekombinacji, czyli mają uszkodzone inne geny związane z naprawą DNA. Te kobiety także odniosły korzyści z połączenia bewacyzumabu z olaparybem. Na ubiegłorocznym kongresie ESMO poznaliśmy również wyniki badania PRIMA z kolejnym inhibitorem PARP – niraparybem, który wykazał aktywność w całej populacji chorych na raka jajnika. U wszystkich zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji, największe w grupie osób z nosicielstwem mutacji i uszkodzeniem systemu homologicznej rekombinacji. W grupie bez uszkodzonej



Lukasz Cynalewski/AG

” Oznaczenie mutacji *BRCA1/2* jest kluczowe z dwóch powodów: osoba będąca nosicielem ma możliwość skutecznego leczenia inhibitorami PARP, a osoby z jej rodziny zostają objęte nadzorem i diagnostyką

homologicznej rekombinacji czas do progresji wydłużył się mniej więcej o 3,5 miesiąca. Musimy poczekać na dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia.

Dzięki wymienionym badaniom mamy obecnie w Europie rejestrację olaparybu w leczeniu pierwszej linii u chorych z mutacją *BRCA1/2* oraz u chorych bez mutacji, ale z uszkodzoną homologiczną rekombinacją w połączeniu z bewacyzumabem, a także rejestrację niraparybu we wskazaniu dla wszystkich chorych na raka jajnika, które odpowiedziały na leczenie pierwszej linii. Możemy sobie wyobrazić, że gdybyśmy mieli w Polsce te leki w pierwszej linii, to nastąpiłaby istotna poprawa wyników leczenia chorych na raka jajnika. Wiemy bowiem, że zupełnie inaczej powinna przebiegać terapia chorych z rakiem *BRCA*-zależnym, inaczej z uszkodzoną homologiczną rekombinacją. Dodatkowy problem w tym przypadku jest taki, że nie mamy dobrego, efektywnego testu, który wykrywa ten proces.

#### **| Czyli diagnostyka w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2* u kobiet chorych na raka jajnika jest absolutnie niezbędna?**

Tak, co najmniej z dwóch powodów. Jeden jest taki, że dla pacjentek, które są nosicielkami tej mutacji, mamy efektywny lek. Częstość jej występowania wykrywana w testach genetycznych to ok. 22–23 proc. W 2–3 proc. guzów stwierdza się obecność mutacji *BRCA1/2*, czyli w sumie mniej więcej 25–30 proc. pacjentek z rakiem jajnika ma tę mutację. Właśnie dla nich przeznaczone jest leczenie olaparybem. Jest jeszcze druga ważna kwestia. Osoby będące nosicielkami mutacji mogą mieć krewnych, którzy też mają tę mutację. Dla tych osób możemy mieć programy terapeutyczne polegające na nadzorze i ewentualnie chirurgii redukującej ryzyko (usunięcie jajników i jajowodów, mastektomia). W Izraelu bardzo rygorystycznie prowadzony jest program wykrywania mutacji połączony z nadzorem nad rodzinami, łącznie z selekcją zarodków i adnektomiami. Dzięki temu w tej po-

populacji, w której raków jajnika było bardzo dużo (u potomków Żydów aszkenazyjskich mutacja w genach *BRCA1/2* jest bardzo częsta), liczba nowotworów zaczęła się istotnie zmniejszać. Oznaczenie mutacji jest zatem kluczowe z dwóch powodów: osoba będąca nosicielem ma możliwość skutecznego leczenia inhibitorami PARP, a osoby z jej rodziny zostają objęte nadzorem i diagnostyką.

#### **| Jakie zmiany w programie lekowym są niezbędne, żeby wydłużyć czas do progresji i czas przeżycia chorych?**

Najważniejszy jest dostęp do terapii z zastosowaniem inhibitorów PARP w pierwszej linii, czyli możliwość leczenia zgodnie z wynikami najnowszych badań. Dostęp do inhibitora PARP w pierwszej linii podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem to rzecz absolutnie niezbędna. Powinno to dotyczyć całej populacji nosicielek mutacji *BRCA1/2*. Poza tym należałoby spróbować znaleźć takie narzędzia diagnostyczne, które umożliwiłyby szerokie zastosowanie inhibitorów PARP u kobiet z deficytem naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej. Leki te dają w tej grupie dużą szansę na istotną poprawę wyników terapii, łącznie z wydłużeniem czasu przeżycia.

Druga ważna kwestia – bewacyzumab jest refundowany tylko w pierwszej linii, a on wykazuje ogromną efektywność również u chorych ze wznową tzw. platinooopną. Jeżeli chora nie reaguje już na pochodne platyny, bewacyzumab podany w kombinacji z paklitaksemem wydłuża czas przeżycia o ok. 11–12 miesięcy. Dlatego powinien on być dostępny dla tej grupy chorych, która wcześniej go nie przyjmowała.

Wydaje się, że to są dwa kierunki, w których w najbliższym czasie należy pójść: program terapeutyczny z inhibitorami PARP w pierwszej linii i np. wprowadzenie do katalogu świadczeń leku biopodobnego do bewacyzumabu, bo taki się pojawił, co umożliwi zastosowanie go kilkakrotnie w różnych sytuacjach u tej samej pacjentki. ■