

ONKOLOGIA

Agata Misiurewicz-Gabi

NIRAPARIB szansą w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego raka jajnika

Każdego roku w Polsce odnotowuje się ok. 3,5 tys. nowych zachorowań na raka jajnika, przy czym ok. 2,5 tys. pacjentek umiera. Spośród wszystkich nowotworów narządu rodowego to właśnie rak jajnika jest główną przyczyną zgonów. Przeżywalność 5-letnia chorych na ten nowotwór wynosi ok. 40 proc. To ciągle za mało. Zdaniem lekarzy specjalistów przełomem w terapii i zarazem wielką nadzieją dla pacjentek są inhibitory PARP, które blokują jeden z systemów naprawy DNA i tym samym poprawiają wyniki leczenia.



Nowotwór jajnika długo nie daje żadnych charakterystycznych objawów. We wczesnej fazie można go wykryć jedynie np. przypadkowo podczas zabiegu wykonywanego z innej przyczyny. Wprawdzie w badaniu ultrasonograficznym jest wykrywalny, ale często dopiero w postaci zaawansowanej, rozsianej, co oczywiście wiąże się z mniejszą szansą na wyleczenie pacjentki i ze skróconym czasem jej przeżycia. Zaledwie 20 proc. chorych udaje się wyleczyć, głównie w I lub II stadium choroby.

Kolejne rewolucje w leczeniu raka jajnika?

Zdaniem dr. hab. n. med. Radosława Mądrego, kierownika Oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, w leczeniu raka jajnika było kilka istotnych przełomów – pierwszy to wprowadzenie w połowie lat 70. chirurgicznej resekcji, czyli cytoredukcji masy nowotworu rozsianego w jamie brzusznej. Kolejny kamień milowy to chemioterapia oparta na pochodnych platyny i taksoidach. Takie leczenie, praktykowane już od 25 lat, pozwala na uzyskanie odpowiedzi całkowitych u ok. 75 proc. pacjentek, przy czym u 3/4 z nich dochodzi do nawrotu choroby.

Większe postępy w leczeniu raka jajnika nastąpiły już w XXI wieku, kiedy to pojawiła się chemioterapia neoadiuwantowa dla pacjentek, u których w związku z dużym zaawansowaniem nowotworu w momencie rozpoznania nie było możliwości uzyskania całkowitej lub optymalnej cytoredukcji.

– Niewątpliwym przełomem w leczeniu raka jajnika były badania przedstawione

w 2009 r. na konferencji ASCO (American Society of Clinical Oncology) i rok później w czasopiśmie „The Lancet”, które dowiodły, że leczenie w przypadku wznowy musi być bardzo zindywidualizowane, a rozpoczynanie kolejnej linii chemioterapii nie może być uzasadnione jedynie wzrostem markera CA 125. Publikacje z lat 2009–2012 pokazały, że rak jajnika nie jest chorobą jednorodną – podział nowotworu jajnika na podtypy w obrazie histopatologicznym związany jest również z zupełnie innym podłożem molekularnym. Dlatego mówimy o rakach high-grade (o wysokim stopniu złośliwości) i low-grade (o niskim stopniu złośliwości), które też coraz częściej inaczej leczymy. Kolejny wielki krok zrobiliśmy w 2010 r., kiedy ukazały się wyniki badań ICON7 i GOG213, w których obok standardowej chemioterapii zastosowano lek antyangiogeny, wpływający na tworzenie się naczyń krwionośnych. Lekiem antyangiogenym powszechnie stosowanym i poprawiającym efekt leczenia jest bawacyzumab. Od niemal 30 lat był to pierwszy znaczący postęp, wydłużający czas przeżycia. Przełomowy był także rok 2020, kiedy to pokazano zasadność i celowość stosowania wtórnej operacji cytoredukcyjnej w przypadku wznów platynowrażliwych, dzięki czemu czas przeżycia chorych poprawił się o kilka czy nawet kilkanaście miesięcy – mówi dr hab. Radosław Mądry.

Inhibitory PARP – czy to rewolucja?

Tym, co zdecydowanie odmieniło nasze spojrzenie na leczenie raka jajnika, jest dokonana w ciągu ostatnich kilku lat rewolucja inhibitorów PARP i wprowadzenie ich do pierwszej linii leczenia.



Fot. Cezary Aszkiewicz/A G



dr hab. Anita Chudecka-Głaz: U wszystkich pacjentek, które otrzymywały niraparib, czas wolny od progresji wynosił 13,8 miesiąca, w grupie placebo 8,2 miesiąca, natomiast w grupie z zaburzoną homologiczną rekombinacją, w tym u pacjentek z mutacją BRCA1/2, aż 21,9 miesiąca

– Podczas ubiegłorocznego kongresu ASCO ogłoszono 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 olaparib w pierwszej linii leczenia. W 2020 r. podczas kongresu ESMO zaktualizowano je o dane gromadzone przez prawie 2 lata. Czas do progresji po zastosowaniu olaparibu wydłużył się do 54 miesięcy (w grupie bez olaparibu 13 miesięcy). U chorych, które uzyskały całkowitą remisję po leczeniu pierwszej linii, mediana dotychczas nie została osiągnięta, ale spodziewamy się, że wyniesie 66–67 miesięcy. Oznacza to czterokrotne wydłużenie czasu do progresji – wyjaśnia dr hab. Radosław Mądry.

– Istotne były też opublikowane w 2016 r. wyniki badania NOVA, w których przedstawiono efekty zastosowania innego inhibitora PARP – niraparibu – zarówno u pacjentek z mutacją germinálną, jak i bez tej mutacji. Jak się okazało, lek wykazuje efektywność w wydłużeniu czasu do progresji choroby w obu kohortach chorych. Był to okres 21 miesięcy w stosunku do PFS wynoszącego 5,5 miesiąca w grupie placebo. Badanie to okazało się niezmiernie ważne, ponieważ dzięki niemu wiemy, że z leczenia niraparibem może korzystać znacznie szersza populacja chorych – tłumaczy ekspert.

Badanie PRIMA

Na kongresie ESMO w 2019 r. przedstawiono wyniki badania PRIMA z niraparibem. Jest to badanie III fazy dotyczące pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Oceniono w nim skuteczność niraparibu w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których uzyskano odpowiedź na platynę po pierwszej linii leczenia w postaci częściowej lub całkowitej remisji. Jakie były wnioski? U wszystkich pacjentek otrzymujących niraparib zaobserwowano istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji niezależnie od analizowanych biomarkerów, przy czym największą w grupie kobiet z nosicielstwem mutacji BRCA1/2 oraz nieprawidłowo działającym mechanizmem naprawy DNA – homologicznej rekombinacji.

– Do badania włączane były kobiety niezależnie od stwierdzonego statusu molekularnego. Kluczowym kryterium włączenia była obecność surowiczego lub endometrioidalnego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, jakkolwiek do badania włączano też

pacjentki z rakiem jajowodu i otrzewnej. Chore były w stanie ogólnym dobrym, w III stadium zaawansowania z widoczną chorobą resztkową po zabiegu chirurgicznym lub w IV stadium – wówczas włączano wszystkie pacjentki, bez względu na chorobę resztkową. W badaniu wzięły udział również chore po chemioterapii neoadiuwantowej oraz te, które nie kwalifikowały się do leczenia operacyjnego. W związku z tym, że niraparib podobnie jak inne inhibitory PARP najlepiej działała w grupie pacjentek z mutacją BRCA1/2, niezbędna była też znajomość statusu molekularnego i wiedza, czy pacjentka ma mutację somatyczną czy germinálną. Z kolei podstawowym kryterium wyłączenia był III stopień zaawansowania klinicznego i uzyskanie całkowitej cytoredukcji (tj. brak widocznej choroby resztkowej) po pierwotnym leczeniu operacyjnym – wyjaśnia dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, prof. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego z tamtejszej Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt.

Do ramienia z niraparibem włączono 484 pacjentki, natomiast do grupy placebo 244. Badanie rozpoczynano z dawką 300 mg na dobę. W listopadzie 2017 r. zarejestrowano poprawkę do protokołu, która indywidualizowała leczenie i określała dawkę 300 mg jako startową, natomiast 200 mg jako dawkę zindywidualizowaną u pacjentek z masą ciała równą lub mniejszą niż 77 kg albo z liczbą płytek równą lub mniejszą niż 150 000/ μ l.

– Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena czasu do progresji w całej populacji. Drugorzędowe punkty końcowe to przeżycie całkowite, bezpieczeństwo leczenia, jakość życia i eksploracyjne punkty kontrolne polegające na ocenie farmakokinetyki badanego leku. Pierwszorzędowny punkt końcowy pokazał, że u wszystkich analizowanych pacjentek, które otrzymały niraparib, czas wolny od progresji wyniósł 13,8 miesiąca, w grupie placebo 8,2 miesiąca, natomiast w grupie z zaburzoną homologiczną rekombinacją, w tym u pacjentek z mutacją BRCA1/2, aż 21,9 miesiąca. Jeśli chodzi o drugorzędowy punkt

końcowy – całkowity czas przeżycia, to te dane są jeszcze niedostateczne, aby móc przeanalizować je szczegółowo, ale w grupie pacjentek zarówno z zaburzeniami homologicznej rekombinacji, jak i prawidłowo działającym mechanizmem naprawy DNA odsetek przeżyć 2-letnich był większy w przypadku stosowania niraparibu – dodaje dr hab. Anita Chudecka-Głaz.

Jakie są wnioski? Leczenie podtrzymujące niraparibem u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika jest skuteczne niezależnie od statusu molekularnego, sprawności mechanizmu naprawy DNA – homologicznej rekombinacji oraz występowania mutacji BRCA1/2. Co istotne, analizowana grupa pacjentek, w której prawie 70 proc. otrzymywało chemioterapię neoadiuwantową, to grupa o bardzo wysokim ryzyku nawrotu, progresji i zgonu z powodu raka jajnika – i również u nich uzyskano bardzo dobre wyniki. Poza tym, co zostało pokazane na ESMO w 2020 r., możemy bezpiecznie stosować niraparib w leczeniu podtrzymującym po pierwszej linii zarówno u pacjentek powyżej 65. roku życia, jak i powyżej 75. roku życia. W obu tych grupach leczenie niraparibem zmniejszyło ryzyko nawrotów i zgonu.

Od skuteczności do bezpieczeństwa

Zdarza się, że pozytywne efekty terapii inhibitorami PARP mogą być zagrożone przez niespodziewane działania niepożądane, choć pojawiają się one rzadko.

– W 2017 r. w trakcie trwania badania PRIMA została wprowadzona poprawka, na podstawie której zaczęto indywidualizować dawkę niraparibu. Pacjentki z masą ciała poniżej 77 kg lub liczbą płytek poniżej 150 000/ μ l rozpoczynały terapię mniejszą dawką – 200 mg, a nie jak wcześniej 300 mg. Głównymi poważnymi działaniami niepożądanymi były objawy hematologiczne, tj. anemia, trombocytopenia, neutropenia i różnicowane z trombocytopenią zmniejszenie liczby płytek poniżej 100 000/ μ l, które wymagało modyfikacji dawki. Pojawiły się też odwracalne objawy szpikowe. Mimo istotnego odsetka wymienionych trzech objawów hematologicznych tylko u niewielkiej liczby pacjentek rozwinęły się one na tyle poważnie, że konieczne było całkowite zakończenie leczenia niraparibem – stwierdza prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz z Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie.

Do nadmiernej reakcji szpiku na niraparib dochodzi w pierwszym miesiącu leczenia, dlatego bardzo ważne jest, aby przez co najmniej miesiąc po rozpoczęciu terapii co tydzień kontrolować parametry hematologiczne pacjentki. Zostało to także zapisane w charakterystyce produktu leczniczego.

– Jeżeli pacjentka wymaga modyfikacji dawki, to w przypadku 300 mg obniżamy ją o 100 mg, przy czym można ją zredukować tylko dwukrotnie. Z kolei w przypadku dawki startowej 200 mg można ją obniżyć tylko raz.

”



Fot. Termedia

prof. Paweł Blecharz: W trakcie trwania badania PRIMA została

wprowadzona poprawka, na podstawie której zaczęto indywidualizować dawkę niraparibu. Pacjentki z masą ciała poniżej 77 kg lub liczbą płytek poniżej 150 000/ μ l rozpoczynały terapię mniejszą dawką – 200 mg, a nie jak wcześniej 300 mg

Jak postępować z chorymi, u których występują niepokojące objawy zagrażające przerwaniem leczenia niraparibem? Jeśli chodzi o niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3 lub większym, które są rzadkie w przypadku terapii inhibitorami PARP, podczas pierwszego epizodu przerywamy leczenie na miesiąc, czekając na ustąpienie niepożądanego działania, a następnie wznowiamy leczenie, redukując dawkę leku o 100 mg. W przypadku drugiego epizodu tego samego działania niepożądanego również odczekujemy miesiąc i wznowiamy leczenie najniższą dawką – 100 mg. Jeżeli działania niepożądane utrzymują się ponad 28 dni, a pacjent przyjmuje dawkę 100 mg, pozostaje nam niestety zakończyć leczenie. Jeśli mamy do czynienia z trombocytopenią, sygnałem alarmowym jest liczba płytek krwi wynosząca 100 000/ μ l. W takiej sytuacji postępujemy bardzo podobnie, czyli przerywamy terapię na miesiąc i wznowiamy leczenie tą samą lub mniejszą dawką, pod warunkiem że mamy całkowitą restytucję tego parametru. Jeżeli liczba płytek osiągnie wartość ok. 75 000/ μ l, rozważamy obniżenie dawki. Kiedy dochodzi do drugiego epizodu, postępujemy podobnie, a jeżeli liczba płytek nie wróci do akceptowanego przez nas klinicznie poziomu, po drugiej redukcji kończymy leczenie niraparibem. W przypadku bardzo istotnych spadków liczby płytek – poniżej 10 000/ μ l – rozważamy przetoczenie płytek krwi lub przerwę w leczeniu i wznowiamy terapię po uzyskaniu poprawy, przy czym zawsze w zmniejszonej dawce – mówi prof. Paweł Blecharz.

– W przypadku neutrofilii problem zaczyna się na poziomie 1000/ μ l, a w przypadku hemoglobiny 8 g/dl. Tu także przerywamy leczenie na miesiąc, po czym wznowiamy je, stosując zmniejszoną dawkę. Jeżeli wymienione wartości nie wrócą do poprzednich poziomów lub jeśli u pacjentki uprzednio już zmniejszono dawkę do 100 mg i nie mamy możliwości kolejnej redukcji, niraparib należy odstawić. Co ważne, nie jest konieczna indywidualizacja dawki w zależności od wieku chorych. Nie jest też ko-

nieczne dostosowywanie dawki u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz czynności wątroby. Nie mamy natomiast danych, czy pacjentki z wynikiem 2–4 w skali ECOG powinny dostawać niraparib i czy jest on dla nich bezpieczny – zaznacza prof. Paweł Blecharz.

U chorych, które miały dawkę indywidualizowaną, zauważono zmniejszenie częstości występowania hematologicznych objawów niepożądanych.

– Objawy niepożądane zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia lub redukcji dawki i tylko bardzo niewielka liczba chorych (2–4 proc.) wymagała przerwania leczenia. Nie wskazano też na obecność żadnych objawów niepożądanych, które byłyby związane z indywidualizacją dawki, ani na wpływ indywidualizacji na jakość życia i efekt leczenia – dodaje ekspert.

Niraparib w drugiej linii leczenia

Obecnie trwa proces refundacyjny dla leczenia podtrzymującego niraparibem w drugiej linii w przypadku nawrotów. Czy dostępność inhibitora PARP – niraparibu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskorzóżnicowanym surowiczym rakiem jajnika może zmienić rzeczywistość praktyki klinicznej w Polsce?

– Zgadza się, że to może spopularyzować leczenie inhibitorami PARP, ponieważ im więcej leków, tym większy efekt konkurencji i świadomość, że tego typu terapia w ogóle istnieje. Na pewno zdecydowanie rozszerzy się populacja pacjentek, które skorzystają z leczenia podtrzymującego w nawrocie platyno-wrażliwym, gdyż obecnie ze względu na ograniczone wskazania i rejestrację tylko pewna określona grupa może być leczona. Częściowo te populacje, jeżeli chodzi o olaparib i niraparib, będą się na siebie nakładały – uważa dr hab. Anita Chudecka-Głaz.

– W tej chwili jest dostępny jeden inhibitor PARP – olaparib. Pojawienie się drugiego będzie ogromną korzyścią dla naszych pacjentów i dla systemu, ponieważ obecność dwóch graczy na rynku spowoduje konkurencję między firmami. Myślę, że drugi dostępny inhibitor PARP wpłynie na to, że większa grupa lekarzy po uzyskaniu odpowiedzi na terapię w przypadku wznowy platynowrażliwej rozważy zaproponowanie pacjentkom leczenia tym czy innym inhibitorem PARP. Dzięki inhibitorom PARP, których jest kilka, mamy obecnie leki istotnie wpływające na czas życia chorych. Dlatego musimy się zastanowić, czy dla pacjentek, które odpowiadają na leczenie platyną, zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii, możemy zrobić coś więcej. W historii leczenia raka jajnika nigdy nie było tak dobrych wyników. Mamy świadomość, że trochę zmienia nam się świat i na naszych oczach powstaje zupełnie nowa metoda leczenia. Czy to jest rewolucja? Zdecydowanie tak – tłumaczy dr hab. Radosław Mądry. ■

”



Fot. Termedia

dr hab. Radosław Mądry: W historii leczenia raka jajnika nigdy nie było tak dobrych wyników. Mamy

świadomość, że trochę zmienia nam się świat i na naszych oczach powstaje zupełnie nowa metoda leczenia. Czy to jest rewolucja? Zdecydowanie tak