

ONKOLOGIA

Mamy długo oczekiwany przełom w leczeniu raka jajnika

Marta Koton-Czarnecka

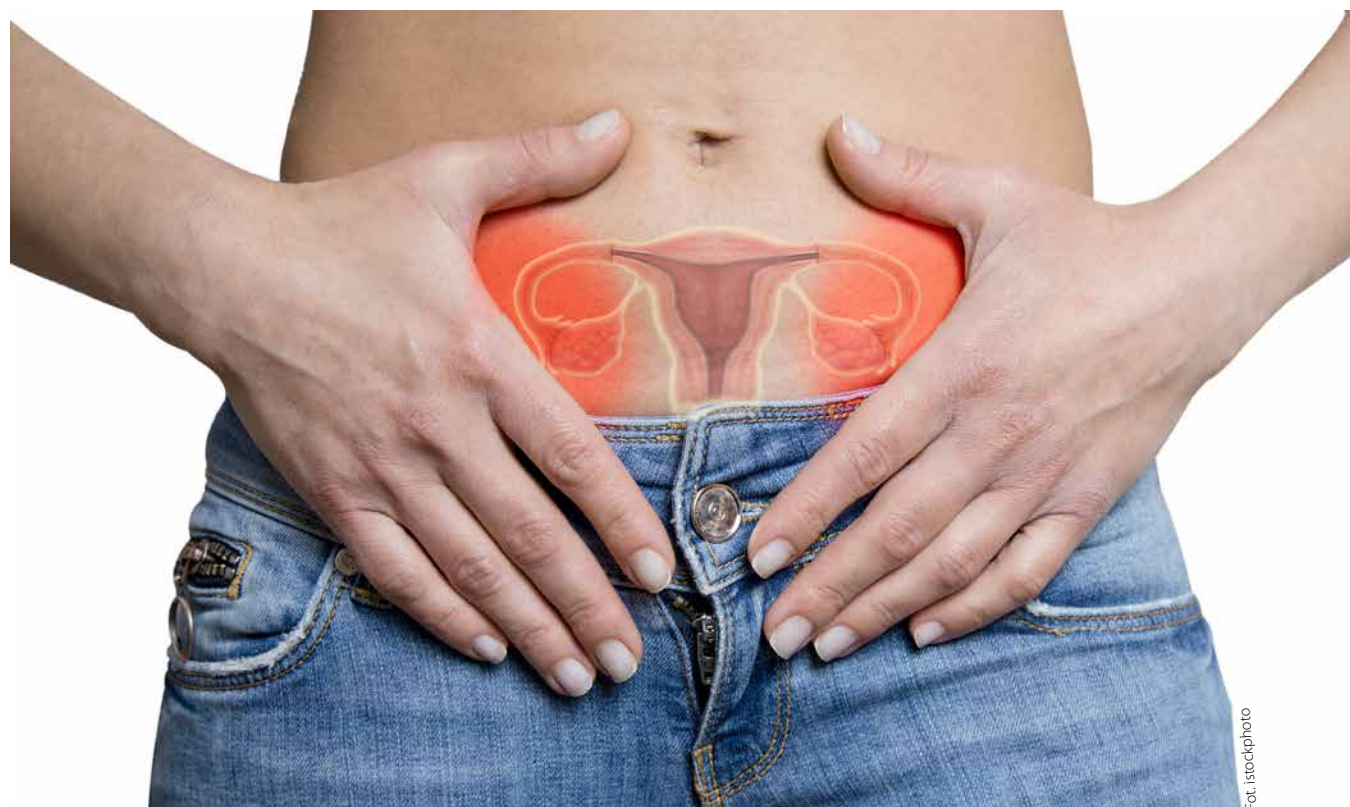
Inhibitory PARP to leki o molekularnym mechanizmie działania stosowane w leczeniu raka jajnika, które istotnie zmieniają przebieg tej choroby, przede wszystkim znacząco wydłużają czas wolny od objawów i progresji nowotworu. Przekłada się to na ograniczenie konieczności stosowania wielu linii toksycznej chemioterapii i bezprecedensową poprawę jakości życia pacjentek. Poszczególne leki z tej grupy zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi można stosować wyłącznie u chorych z mutacją *BRCA* (olaparib, rukaparib) lub niezależnie od statusu mutacji (niraparib). W Polsce refundowany jest jednak tylko jeden lek z tej grupy, tylko w leczeniu raka nawrotowego i tylko u pacjentek z mutacją *BRCA1/2*.

Rak jajnika w większości przypadków wciąż jest chorobą śmiertelną. W 2017 r. w Polsce odnotowano 3775 zachorowań na raka jajnika i 2670 zgonów z tego powodu. To najczęstsza przyczyna zgonów spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych i czwarta przyczyna zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w naszym kraju. Pięcioletnie przeżycia są w Polsce gorsze niż wynosi średnia dla Europy. Rokowania co do wyleczenia są najczęściej złe, ponieważ rak jajnika jest zazwyczaj rozpoznawany dopiero w wysokim stadium zaawansowania z uwagi na długi bezobjawowy przebieg. Obecnie jednak dzięki nowoczesnemu leczeniu rak jajnika staje się chorobą przewlekłą.

– *Odpowiedź na pierwszą linię leczenia uzyskujemy u 70–80 proc. pacjentek, ale niestety u ok. 80 proc. z nich dochodzi do wznowy procesu nowotworowego, a nawrotowy rak jajnika jest w większości przypadków nieuleczalny. Postępowanie terapeutyczne ma na celu wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od objawów choroby. Szanse na całkowite wyleczenie raka nawrotowego są niewielkie* – mówi dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, prof. PUM, kierownik Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dzievcząt Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Kamienie milowe terapii

Jak wyjaśnia ekspertka, pierwszym punktem zwrotnym w terapii raka jajnika było wprowadzenie w latach 70. XX wieku analogów platyny (cisplatyny, a później karboplatyny) do leczenia pierwszej linii. Są to cytostatyki, na które większość pacjentek dobrze odpowiada, co pozwala uzyskać remisję choroby. W następnych latach na rynku pojawiały się leki, które zwiększyły skuteczność leczenia, ale nie były przełomowe (paklitaksel w latach 90. i bewacyzumab zarejestrowany w 2010 r.). – *Dopiero po ponad 40 latach od wprowadzenia cisplatyny mamy obecnie drugi przełom w le-*



czeniu raka jajnika w postaci leków umożliwiających leczenie spersonalizowane oparte na mechanizmach molekularnych. Są to leki z klasy inhibitorów PARP (blokują jeden z systemów naprawy DNA), przeznaczone do stosowania w wybranych grupach pacjentek – mówi prof. Anita Chudecka-Głaz. Od 2004 r. złotym standardem chemioterapii w leczeniu uzupełniającym raka jajnika (tj. w chemioterapii po cytoredukcyjnym leczeniu operacyjnym) jest paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną. – *Od 2004 r. do dziś w zasadzie nic się nie zmieniło. Próbowaliśmy dołączać trzeci lek, zmieniać drogę podania i częstotliwość podawania tych leków, ale nie poprawiało to skuteczności leczenia. Ostatnie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2019 r. wskazują, że ani stosowanie terapii dootrzewnowej, ani tzw. gęstej dawki (czyli podawanie chemioterapii w schemacie z mniejszymi odstępami czasowymi pomiędzy kolejnymi cyklami)*

nie wpływa na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby ani na całkowite przeżycie. W dalszym ciągu zatem schematem podstawowym w leczeniu uzupełniającym pierwszej linii jest paklitaksel z karboplatiną podawane dożylnie co 3 tygodnie przez okres 6 miesięcy. Dopiero terapia podtrzymująca (podawana po zakończeniu chemioterapii) może znacząco wydłużyć okres wolny od objawów choroby oraz od objawów toksyczności związanych z chemioterapią. Pierwszym lekiem stosowanym w terapii podtrzymującej, który dał taki efekt, był lek antyangiogeny bewacyzumab (stosowany u wybranych pacjentek). To pokazało, że terapia podtrzymująca jest dobrą drogą, jeśli nie mamy obecnie lepszych leków do zastosowania w chemioterapii – wyjaśnia ekspertka.

Poprawić komfort życia

Rak jajnika to choroba, która przebiega jako następujące po sobie okresy nawrotów



prof. Anita Chudecka-Głaz:
Korzyść z leczenia

*z zastosowaniem inhibitorów PARP jest mniejsza (u pacjentek bez mutacji *BRCA* i innych zaburzeń molekularnych) lub większa (u chorych z mutacjami *BRCA*), ale dla chorego ważna jest każda korzyść i każde wydłużenie czasu bez objawów choroby*

i coraz krótsze okresy wolne od objawów choroby, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami. Podczas nawrotów pacjentka poddawana jest kolejnym liniom chemioterapii. Ponieważ okresy remisji są coraz krótsze, kolejne linie

chemioterapii stosowane są coraz częściej, co znacząco wpływa na samopoczucie chorych, gdyż każda chemioterapia obciążona jest działaniami niepożądanymi, a organizm jest coraz bardziej wyczerpany. – *Ale czy tak musi być? Okazuje się, że gdy przy nawrocie zastosujemy inhibitor PARP, wówczas okresy wolne od objawów choroby się wydłużają. A gdy zastosujemy inhibitor PARP bez czekania na wznowę, zaraz po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii, okres bez objawów i bez potrzeby stosowania kolejnych linii chemioterapii jest jeszcze dłuższy. O to chodzi nam w leczeniu podtrzymującym – żeby pacjentka miała jak najdłuższy czas wolny od objawów choroby i żeby nie trzeba było poddawać jej toksycznej chemioterapii. To oznacza ogromną poprawę komfortu i jakości życia – przekonuje prof. Anita Chudecka-Głaz.*

Obecnie zarejestrowane są trzy inhibitory PARP: olaparib, rukaparib i niraparib. Różnice w budowie, działaniu czy toksyczności między tymi cząsteczkami są niewielkie. Wszystkie przyjmuje się doustnie w warunkach domowych. Skuteczność inhibitorów PARP sprawdzano w kilku różnych badaniach klinicznych, ale dotychczas nie przeprowadzono badań porównawczych *head to head*. We wszystkich dotychczasowych badaniach uzyskano statystycznie istotną różnicę w medianie czasu do progresji choroby w porównaniu z placebo wśród pacjentek z mutacją BRCA, a badanie z wykorzystaniem niraparibu wykazało tę różnicę także u chorych bez mutacji BRCA.

Skuteczność inhibitorów PARP u chorych na raka jajnika z mutacją BRCA

Pierwszym zarejestrowanym lekiem z tej grupy był olaparib. Pozytywne wyniki badania klinicznego SOLO1, dotyczącego skuteczności tego leku w leczeniu podtrzymującym pierwszej linii (tj. przed wznową choroby) u pacjentek z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania III lub IV, z mutacją w genach BRCA1/2, po przebytej chemioterapii opartej na związkach platyny, zaprezentowano podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej w 2018 r. W obecnych uzupełnionych wynikach przedstawionych na kongresie ESMO 2020 dowiedziano, że olaparib wydłużył medianę czasu przeżycia bez progresji choroby do ponad 4,5 roku u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w genach BRCA1/2 w porównaniu z ponad jednym rokiem w przypadku stosowania placebo. – *Różnica wynosi 42 miesiące, jest więc ogromna. Przy tak korzystnych wynikach jako lekarze nie wiemy, jak rozmawiać z pacjentkami i wyjaśniać im, że dostęp do takiego leczenia w pierwszej linii nie jest w Polsce refundowany i wciąż jest bardzo trudny – mówi prof. Anita Chudecka-Głaz.*

Badanie SOLO2, do którego włączono pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym nowotworem jajnika i mutacją w genach BRCA1/2, zaprezentowane na kongresie

”

Mediana czasu wolnego od progresji w grupie leczonej niraparibem wynosiła 21 miesięcy vs 5,5 miesiąca w grupie placebo (wydłużenie o 15,5 miesiąca). Po półtora roku leczenia bez objawów progresji lub zgonu pozostawało aż 50 proc. pacjentek leczonych niraparibem vs 16 proc. w grupie placebo

ASCO 2020, pokazało natomiast, że olaparib wpływa nie tylko na czas bez objawów choroby, ale także na czas całkowitego przeżycia. Został on wydłużony o prawie 13 miesięcy (do 52 miesięcy w porównaniu z 39 miesiącami u pacjentek, które nie otrzymywały leczenia podtrzymującego olaparibem).

Rukaparib to inhibitor PARP stosowany głównie u pacjentek z rakiem jajnika w Stanach Zjednoczonych, rzadziej w Europie. Skuteczność tego leku w nawrotowym raku jajnika wykazało badanie kliniczne ARIEL3.

Populacja chorych

– *Na uwagę zasługuje też niraparib, ponieważ w badaniach klinicznych tego leku znacząco poszerzono populację pacjentek poddawanych leczeniu w porównaniu z badaniami z zastosowaniem olaparibu i rukaparibu. Wyniki badania klinicznego III fazy NOVA (opublikowane w „New England Journal of Medicine” w 2016 r.) wykazały, że stosowanie niraparibu przynosi korzyści także u pacjentek bez mutacji BRCA. W badaniu tym sprawdzano efekty zastosowania niraparibu w dwóch kohortach chorych z nawrotowym, platynowrażliwym nowotworem jajnika – z patogenną mutacją w genach BRCA1/2 (203 pacjentki) i bez tych mutacji (350 pacjentek). Obie kohorty zostały zrandomizowane w stosunku 2 : 1. W grupie z mutacjami BRCA 138 pacjentek otrzymywało niraparib, a 65 placebo. W grupie bez mutacji germinalnej 234 uczestniczki przyjmowały niraparib, a 116 placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do pierwszej kolejnej chemioterapii, analizę bezpieczeństwa i czas całkowitego przeżycia. W obu kohortach odnotowano u pacjentek stosujących niraparib statystycznie istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo. W kohorcie pacjentek bez mutacji BRCA, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była ponad 2 razy dłuższa w grupie pacjentek leczonych niraparibem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i wynosiła ponad 9 miesięcy vs niecałych 4 miesięcy (wydłużenie o 5,5 miesiąca). Po półtora roku badania bez progresji lub zgonu pozostawało 30 proc. pacjentek z gru-*



Fot. iStockphoto

py przyjmującej niraparib i tylko 12 proc. otrzymujących placebo – relacjonuje prof. Anita Chudecka-Głaz.

Wśród pacjentek z drugiej kohorty, tj. ze stwierdzoną mutacją BRCA, wykazano 4-krotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji nowotworu w grupie niraparibu w porównaniu z placebo. Mediana czasu wolnego od progresji w grupie leczonej niraparibem wynosiła 21 miesięcy vs 5,5 miesiąca w grupie placebo (wydłużenie o 15,5 miesiąca). Po półtora roku leczenia bez objawów progresji lub zgonu pozostawało aż 50 proc. pacjentek leczonych niraparibem vs 16 proc. w grupie placebo.

– *Badanie NOVA pokazało, że niraparib może być z powodzeniem stosowany u każdej chorej na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, niezależnie od statusu mutacji BRCA. Skuteczność tego leku jest największa w grupie pacjentek z germinalną mutacją BRCA, ale w podgrupie z innymi zaburzeniami genetycznymi, zwanymi zaburzeniami homologicznej rekombinacji (HRD) oraz bez tych zaburzeń i bez mutacji BRCA skuteczność też jest duża. Wyniki badania NOVA stały się podstawą rejestracji niraparibu we wskazaniu do stosowania u wszystkich chorych z rakiem platynowrażliwym – podkreśla prof. Anita Chudecka-Głaz.*

Niraparib w leczeniu przed wznową

Skuteczność niraparibu w leczeniu nowo rozpoznanego raka jajnika sprawdzano w badaniu klinicznym III fazy PRIMA. Wzięło w nim udział 728 kobiet z zaawansowanym (stadium III lub IV) rakiem jajnika i jajowodu, które całkowicie lub częściowo odpowiedziały na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie. 373 pacjentki (50,9 proc.) miały HRD, w tym 223 miało mutacje BRCA. 484 pacjentki otrzymały niraparib, a 244 zrandomizowano do grupy placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji nowotworu. Okazało się, że zastosowanie niraparibu spowodowało wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Dla całej populacji czas ten wyniósł odpowiednio 13,8 miesiąca vs 8,2 miesiąca w grupie niraparibu vs placebo (wydłużenie o 5,6 miesiąca). W przypadku pacjentek z HRD mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 21,9 miesiąca dla niraparibu vs 10,4 miesiąca w przypadku placebo. Istot-

na różnica była więc widoczna w każdej z podgrup.

– *Czy wyniki tych badań klinicznych oznaczają, że inhibitory PARP są lekami dla wszystkich pacjentek z rakiem jajnika? Nie. Są to jednak leki dla większości pacjentek, a mówiąc ściśle – tych z nowotworem wysoce zaawansowanym (w III lub IV stopniu) i jednocześnie platynowrażliwym (tzn. takim, w którym uzyskuje się odpowiedź na chemioterapię analogami platyny na poziomie całkowitej lub częściowej remisji). To są dwa podstawowe warunki kwalifikacji do leczenia za pomocą inhibitorów PARP. Ale we wszystkich tych przypadkach, czy jest to rak nowo rozpoznany, czy rak nawrotowy, efekt leczenia inhibitorami PARP jest bardzo dobry. Korzyść z leczenia z zastosowaniem inhibitorów PARP jest mniejsza (u pacjentek bez mutacji BRCA i innych zaburzeń molekularnych) lub większa (u chorych z mutacjami BRCA), ale dla chorego ważna jest każda korzyść i każde wydłużenie czasu bez objawów choroby. Niestety w Polsce możemy stosować jedynie olaparib, wyłącznie w drugiej linii leczenia, czyli u pacjentek z rakiem nawrotowym, i jedynie u chorych z mutacją BRCA – podsumowuje prof. Anita Chudecka-Głaz.*

Na podstawie wykładów prof. Anity Chudeckiej-Głaz: „#Jajnik 21, czyli już dzisiaj mamy szansę leczyć lepiej” (wygłoszonego podczas webinaru Koalicji dla życia „#BRACaMy na plus – co można zrobić, żeby przedłużyć życie kobiet z rakiem jajnika” 23 marca 2021 r.) oraz „Leczenie raka jajnika – przełomowy moment, tylko czy dla wszystkich pacjentek?” (wygłoszonego podczas konferencji on-line „Zdrowie Kobiety 2021 – nowe wyzwania w czasie pandemii COVID-19” 24 marca 2021 r.).



Partnerem materiału jest GSK

GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel.: 22 576 90 00, faks: 22 576 90 01, pl.gsk.com.

NP-PL-NRP-PRSR-210001, 04.2021

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, faks (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych lub do podmiotu odpowiedzialnego za produkt, którego zgłoszenie dotyczy. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl.