

# Úloha PARP inhibítorov v liečbe karcinómu ovárií

**Doc. MUDr. Lýdia Hel'pianská, CSc.**

I. onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

**PARP inhibítory sú veľmi sľubné v liečbe karcinómov ovárií. Pre indikáciu PARP inhibítorov ako udržiavaciu liečbu u pacientok s karcinómom ovárií je dôležité poznať BRCA status, dôležitý parameter je aj platina-senzitivita. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory ako udržiavacia liečba platina-senzitívneho rekurentného karcinómu ovárií po viacerých líniách chemoterapie. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARP inhibítory (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovárií. Na konci roku 2020 na základe záverov klinických štúdií fázy III – SOLO-1, PRIMA (boli zaradené aj pacientky bez prítomných BRCA mutácií) a PAOLA-1 bola schválená udržiavacia liečba s PARP inhibítorom pri novodiagnostikovanom karcinóme ovárií s prítomnými BRCA mutáciami. Olaparib, prvý PARP inhibítor, získal schválenie ako udržiavacia liečba u pacientok s novodiagnostikovaným pokročilým karcinómom ovárií s BRCA mutáciami. Predstavuje nový liečebný štandard.**

**Kľúčové slová:** karcinóm ovárií, PARP inhibítory, olaparib, niraparib, rucaparib, BRCA mutácie

## The role of PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer

**PARP inhibitors are very promising in the treatment of ovarian cancers. For the indication of PARP inhibitors as maintenance treatment in patients with ovarian cancer, it is important to know the BRCA status and an important parameter is platinum-sensitivity. In 2014, PARP inhibitors were approved worldwide as maintenance treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer after several lines of chemotherapy. In the last decade, the indication for three PARP inhibitors (olaparib, niraparib and rucaparib) has been approved as maintenance treatment for recurrent ovarian cancer. At the end of 2020, based on the conclusions of phase III clinical trials - SOLO-1, PRIMA (patients without BRCA mutations present) were also included) and PAOLA-1, maintenance treatment with a PARP inhibitor was approved in newly diagnosed ovarian cancer with BRCA mutations present. Olaparib, the first PARP inhibitor, has been approved as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with BRCA mutations. It represents a new therapeutic standard.**


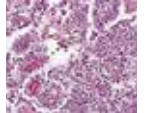

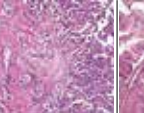

**Key words:** ovarian cancer, PARP inhibitors, olaparib, niraparib, rucaparib, mutation of BRCA

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(4):252-262

## Úvod

Epitelový karcinóm ovária predstavuje viac ako 95 % všetkých nádorov vaječníkov, má vyššiu incidencia a mortalitu v porovnaní s inými histologickými typmi; preto sa výskum zameriava najmä na tento histologický typ aj na jeho liečbu. Karcinóm ovária je heterogénne ochorenie charakterizované viacerými histologickými podtypmi, stupňami bunkovej diferenciácie, molekulárnymi a mikroenvironmentálnymi zmenami, ktoré ovplyvňujú liečebnú odpoveď. Každý podtyp má odlišný klinický priebeh, metastatický potenciál, rozdielnu odpoveď na chemoterapiu a dĺžku celkového prežívania. Vaječník tvoria tri hlavné typy buniek: epitelové, zárodočné a stromálne bunky, z ktorých sa môže vyvinúť karcinóm. Vo väčšine prípadov, keď sa hovorí o karcinóme ovárií, myslí sa tým na serózný karcinóm ovária s vysokým stupňom malignity, ktorý je najčastejším histologickým podtypom. Päť histologických typov karcinómu ovária je uvedených v tabuľke 1.

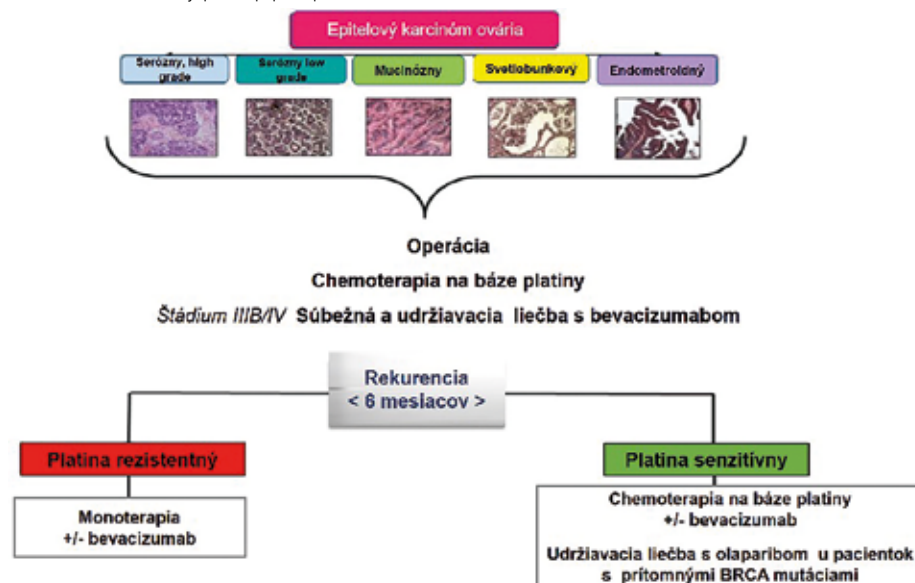
**Tabuľka 1.** Päť histologických typov karcinómu ovária

					
<b>Histologické typy</b>	<b>High grade serózný karcinóm</b>	<b>Svetlobunkový karcinóm</b>	<b>Endometrioidný karcinóm</b>	<b>Low grade serózný karcinóm</b>	<b>Mucinózný karcinóm</b>
Výskyt v %	70 %	10 %	10 %	< 5 %	< 5 %
Prognóza	zlá	stredná	priaznivá	stredná	stredná
Chemosenzitivita	vysoká	nízka	vysoká	nízka	nízka
Typické štádium v čase diagnózy	80 % pokročilé	60 % včasné	50 % včasné	typické pokročilé štádium	80 % včasné
Najčastejšie mutácie a molekulárne aberácie	P53 BRCA1, BRCA2 chromozomálna instabilita aneuploidita	ARID1A PIK3CA CTNNB1 PPPR2R1A MSI	PTEN CTNNB1 ARID1A PPPR2R1A MSI	KRAS BRAF	KRAS HER2 amplifikácia
Potenciálna molekulárna, cieľová liečba	antiangiogénne látky PARP inhibítory imunitné kontrolné body imunoterapia	inhibítory tyrozínkinázy	mTOR inhibítory	MEK1/2 inhibítory	transtuzumab

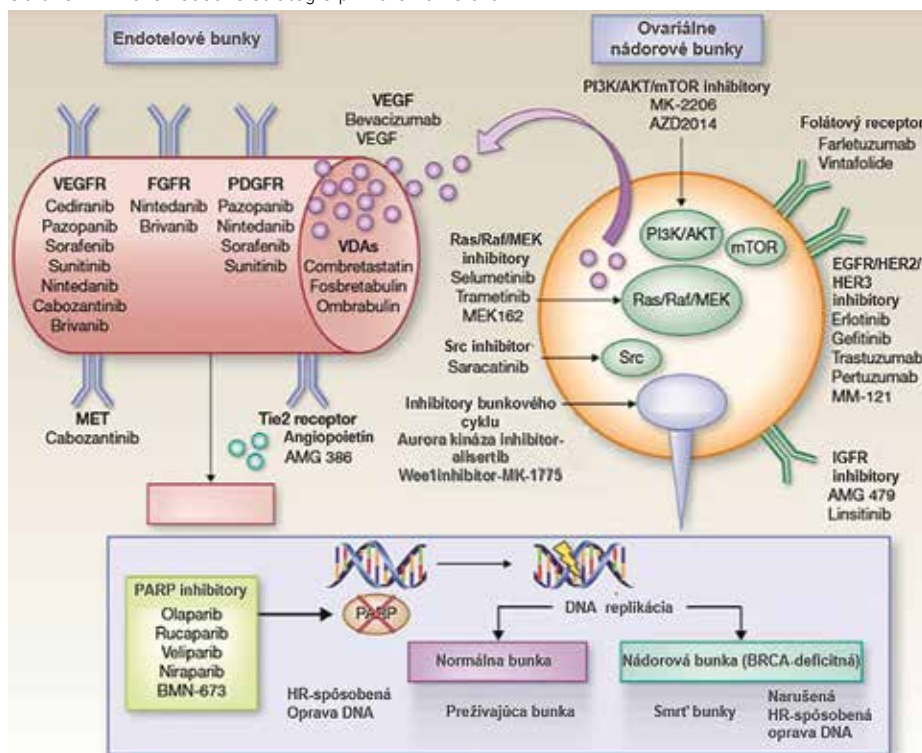
Historicky i napriek uvedenému bol karcinóm ovária liečený ako jeden celok. U väčšiny pacientok s epitelovým karcinómom ovária je štandardnou liečbou cytoredukčná operácia (ak je možná) a následná kombinovaná chemoterapia paklitaxel, karboplatina. Liečebný postup pri epitelovom karcinóme ovária je znázornený na obrázku 1.

Liečba karcinómu ovária však prešla za posledné obdobie výraznými zmenami. Nové liečebné stratégie obsahujú molekulárnu cieľovú liečbu. Identifikácia rôznych molekulárnych dráh charakteristických pre jednotlivé podtypy bola štartom pre vývoj cieľenej liečby, ktorá je zameraná na špecifické podtypy karcinómu ovária, ako aj na mikroprostredie nádoru. Cieľená liečba pôsobí viac selektívne a má nižšiu toxicitu ako konvenčná chemoterapia. Pokroky v cieľenej liečbe nádorových ochorení v posledných rokoch získali značnú dynamiku, aj keď režimy chemoterapie stále zostávajú zlatým štandardom (1). Jednoznačne budúcnosťou pre pacientky s karcinómom ovária je personalizovaná liečba (z angl. tailored medicine), čo je liečba na mieru. Použitie správneho lieku pre správnu pacientku, prispôbenie liečby individuálnym vlastnostiam nádoru každej pacientky. Hodnotí sa nielen histológia nádoru, štádium ochorenia, ale aj prítomnosť napr. steroidných a iných receptorov, antigénov, aktivita celého súboru génov a proteínov v nádorových bunkách. Dôležitý je i celkový stav pacientky a jej preferencie. Možnosti personalizovanej liečby sa postupne rozširujú, jednak s novými poznatkami v oblasti biológie nádoru, jednak so zavedením nových diagnostických postupov a nových liekov. Liečba viacerých pacientok zdanlivo s rovnakým nádorom sa tak môže výrazne líšiť. V priebehu niekoľkých posledných rokov bol u selektívnej skupiny pacientok s karcinómom ovária zaznamenaný vývoj molekulárnych klinických štúdií (2). Pozornosť sa zamerala hlavne na udržiavaciu liečebnú stratégiu. Pri karcinóme ovárií sú dosiaľ schválené dve skupiny cieľenej liečby. Do prvej skupiny patrí bevacizumab, humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje vaskulárny endotelový rastový faktor A (VEGF-A). Bevacizumab v kombinácii

**Obrázok 1.** Liečebný postup pri epitelovom karcinóme ovárií



**Obrázok 2.** Nové liečebné stratégie pri karcinóme ovárií



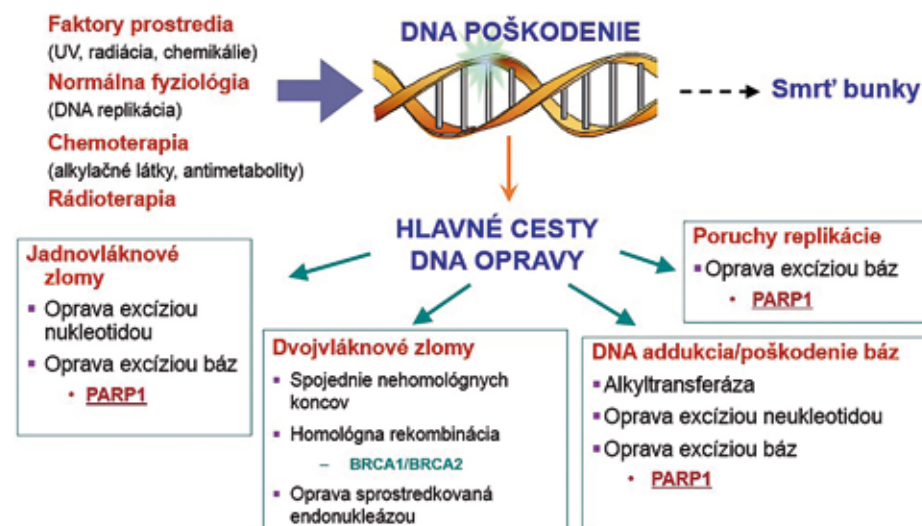
s paklitaxelom a karboplatinou a následná udržiavacia liečba s bevacizumabom predlžuje prežívanie bez progresie u pacientok s novodiagnostikovaným pokročilým epitelovým nádorom vaječníkov. Na celkové prežívanie nemá žiadny prínos (3, 4). Do druhej skupiny patria PARP inhibítory. Liečebné možnosti epitelového karcinómu ovária sú rozšírené vďaka cieľenej liečbe (obrázok 2.)

### PARP inhibítory

Moderná protinádorová liečba je cieľená na nádorové bunky aj cez fatál-

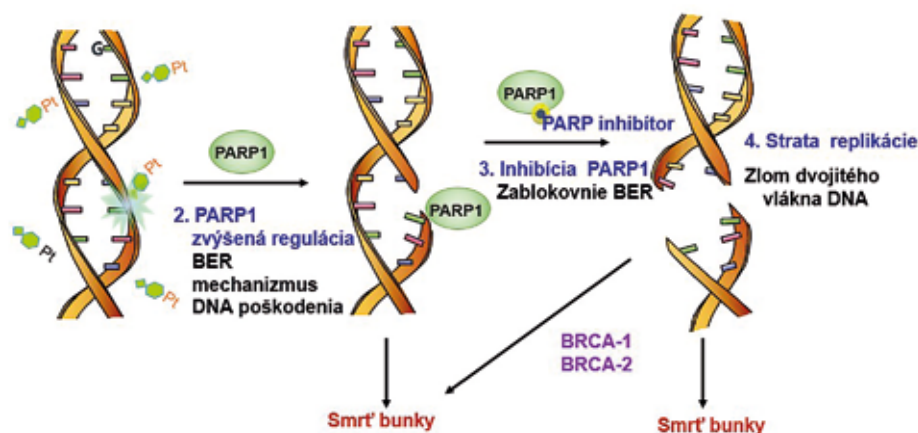
ne poškodenie DNA. V porovnaní s normálnymi bunkami nádorové bunky majú schopnosť proliferovať, majú zvýšené poškodenie DNA a zvýšenú reguláciu DNA opravy. Zvýšená aktivácia opravných mechanizmov pri nádorových bunkách spôsobuje zlú liečebnú odpoveď a rezistenciu nádoru na liečbu. Poly (ADP-ribózo) polymeráza (PARP) je enzymatický komplex objavený približne pred 50. rokmi (5). Je to rodina proteínov zapojených do mnohých bunkových procesov, ako je oprava DNA, genómová stabilita a programovaná bunková smrť.

Obrázok 3. Mechanizmus opravy DNA



Obrázok 4. Mechanizmus účinku PARP inhibitorov

#### 1. Chemoterapia s platinou Spôsobuje DNA poškodenie



Zo 17 členov PARP rodiny sú známe len podtypy, PARP-1, PARP-2 a PARP-3. Prvý, najviac charakterizovaný a najznámejší člen rodiny PARP, je PARP-1. PARP má kľúčový význam pri oprave jednovláknového zlomu DNA, zúčastňuje sa na oprave poškodenej DNA mechanizmom excízie báz – BER (z angl. base excision repair), priamo sa viaže na miesto poškodenej DNA a nepriamo sa zúčastňuje aj na oprave dvojvláknového zlomu DNA. Mechanizmus DNA opravy je uvedený na obrázku 3.

Základ pre vývoj PARP inhibitorov v liečbe nádorov ovárií s prítomnými deficientnými tumor supresorovými génmi BRCA1, BRCA2 je založený na koncepte syntetickej letality. Syntetická letalita vzniká pri súčasnom postihnutí (mutáciami) oboch génov naraz. Mutácia jedného génu sama osebe nie je letálna, mutácia postihujúca obidva gény súčasne

spôsobuje smrť bunky. Tumor supresorové gény BRCA1, BRCA2 sa podieľajú na oprave DNA, hlavne dvojvláknových zlomov. Pri nádoroch so zárodočnými mutáciami BRCA1 a BRCA2 nie je tento opravný mechanizmus DNA. Z uvedeneho vyplýva, že BRCA1, BRCA2 deficientné bunky sú výrazne senzitivne na PARP inhibítory. Približne 50 – 60 % sporadických, serózných karcinómov ovárií s vysokým stupňom malignity má stratu funkcie proteínov, ktoré sa podieľajú na oprave DNA mechanizmom homológnej rekombinácie. Fenotypicky sa tieto nádory správajú ako nádory so zárodočnými mutáciami BRCA1, BRCA2, hoci tieto mutácie nemajú. Tento fenomén sa nazýva BRCAness, ktorý je charakterizovaný deficientnou homológou rekombináciou. Inhibítory enzýmu PARP majú vyšší účinok a lepšie farmakologické vlastnosti, predstavujú pokrok

v cieľovej liečbe ovariálneho karcinómu. Zvyšujú účinnosť chemoterapie a rádioterapie, ale môžu byť indikované aj v monoterapii. PARP inhibítory boli objavené v 90. rokoch (6). V roku 2003 v klinických štúdiách fázy I bol skúšaný AGO14699, ktorý je silný a selektívny PARP-1 inhibítor (7). Inhibítory PARP sú lieky, ktoré sa zameriavajú na nedostatky opravy DNA. Inhibícia aktivity PARP v karcinómových bunkách spôsobuje bunkovú smrť. Sú predmetom klinických sledovaní v monoterapii, v kombinácii s chemoterapiou alebo ako radiosenzibilizátory pri viacerých solidných tumoroch. Okrem karcinómu ovárií sú to kolorektálny karcinóm, karcinóm pankreasu, triple negatívny karcinóm prsníka, malígny melanóm, lymfoidné malignity, multiformný glioblastóm a iné. Z neoncologických ochorení: kardiovaskulárne choroby, diabetes mellitus typ II a septický šok. Pri karcinómoch ovárií boli sledované uvedené PARP inhibítory: AGO14699, olaparib, veliparib, iniparib a MK4827. Mechanizmus účinku PARP inhibitorov je uvedený na obrázku 4. Na indikáciu PARP inhibitorov je dôležité poznať BRCA status. Indikácie na podanie PARP inhibitorov sú: nádory so zárodočnými mutáciami tumor supresorových génov BRCA1, BRCA2; BRCAness, sporadické, serózne karcinómy ovárií s vysokým stupňom malignity bez zárodočných mutácií BRCA1, BRCA2 po ukončení 1-líniovej chemoterapie na báze platiny s dosiahnutou liečebnou odpoveďou a rekurentný karcinóm ovárií. Dôležitý parameter je senzitivita na platínu. Všeobecne sú dobre tolerované, percentuálny podiel pacientok, u ktorých je prerušená liečba pre toxicitu, je relatívne nízky. V predklinických modeloch bolo dokázané, že pri niektorých typoch nádorov môžu byť PARP inhibítory efektívne v chemoprevencii nádorov. Mohli by mať význam aj v chemoprevencii u nosičov BRCA1, BRCA2 mutácií (8). Problém je rezistencia na PARP inhibítory. Sú nezodpovedané otázky, či dlhodobé užívanie PARP inhibitorov môže mať vplyv na liekovú rezistenciu. Nie sú dostatočné vedomosti o dlhobodej PARP inhibícii. Je málo informácií aj o dlhobodej inhibícii BER pri normálnych bunkách. Približne 10 – 15 % epitelyových nádorov ovárií sú familiárne

s prítomnými mutáciami tumor supresorových génov BRCA1 a BRCA2 a okolo 50 % pacientok s high-grade seróznym karcinómom ovárií sú vhodné kandidátky na liečbu PARP inhibítormi. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory ako udržiavacia liečba v rôznych liniách liečby karcinómov ovárií. Znamená to revolúciu v liečbe žien s karcinómom ovárií. V súčasnosti FDA schválila tri PARP inhibítory indikované ako udržiavacia liečba pacientok s karcinómom ovárií. Sú to olaparib, niraparib a rucaparib.

### Olaparib

Olaparib je prvý perorálny PARP inhibítory, ktorý bol zavedený do klinickej praxe. Výsledky klinickej štúdie fázy I s olaparibom boli prezentované v roku 2007. Štúdia potvrdila, že dávka olaparibu 400 mg podávaná dvakrát týždenne je odporúčaná, maximálne tolerovateľná dávka s liečebnou odpoveďou 28 % (13/46 pacientok) u pacientok s karcinómom ovárií s prítomnými BRCA mutáciami (9, 10). Ďalšia klinická štúdia fázy I u pacientok s karcinómom ovárií prítomnými BRCA1 a BRCA2 mutáciami hodnotila olaparib v dávke 100 – 400 mg. U všetkých pacientok bola potvrdená progresia po platine. Klinický benefit bol 63 %. Najlepšia dosiahnutá odpoveď bola pri platina-senzitívnom relapse (69 %) (11). Klinická štúdia fázy II u pacientok s BRCA1 a BRCA2 mutáciami a s rekurentným karcinómom ovárií hodnotila efektivitu PARP inhibítora olaparibu, ktorý bol indikovaný v dávke 100 – 400 mg. Pacientky v minulosti dostali  $\geq 1$  líniu chemoterapie (medián: 3 línie). Dávka 400 mg (33 pacientok) bola efektívnejšia s liečebnou odpoveďou (RECIST) 33 % (11 pacientok) a/alebo podľa GCIG kritérií (Gynecologic Cancer Intergroup) je (GCIG) ( $> 50$  % pokles hodnôt CA125) 61 % (20 pacientok). Medián PFS bol 5,8 mesiaca a medián trvania odpovede bol 9,5 mesiaca. Z celkového súboru 24 pacientok dostávalo olaparib v dávke 100 mg s odpoveďou podľa RECIST 13 % (3 pacientky) a/alebo podľa GCIG kritérií 17 % (4 pacientky). Najčastejšia toxicita bola nauzea (G1/2: 42 %, G3/4: 6 %), únava (G1/2: 30 %, G3/4: 3 %) a anémia (G1/2: 15 %, G3/4: 3 %). Olaparib v dávke 400 mg je efektívny pri predliečenom,

pokročilom BRCA1/2 pozitívnom karcinóme ovária (12). Kays et al. (13) v klinickej štúdiu fázy II porovnávali olaparib v rozličných dávkach (2 x 200 mg vs 2 x 400 mg) s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (PLD – 50 mg/m<sup>2</sup>). Liečebná odpoveď po olaparibe v dávke 2 x 400 mg bola 59 % a medián intervalu bez progresie ochorenia (PFS) bol 8,8 mesiaca. V ramene s PLD bola liečebná odpoveď 39 % a PFS bol 7,1 mesiaca. Klinická štúdia fázy II (13) potvrdila efektivitu kapsúl olaparibu v porovnaní s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom u pacientok s rezistentným alebo čiastočne platina-senzitívny rekurentným karcinómom ovária s prítomnými mutáciami BRCA. Klinické štúdie fázy II (štúdia 42 a medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená placebo kontrolovaná klinická štúdia fázy II – štúdia 19) preukázali významné protinádorové účinky monoterapie s olaparibom ako udržiavacej liečby u pacientok s rekurentným karcinómom ovária (14, 15). Približne 50 % pacientok s high-grade seróznym karcinómom ovária sú vhodné kandidátky na liečbu PARP inhibítormi. Efektivita olaparibu v dávke 400 mg bola hodnotená u 46 pacientok s rekurentným, sporadickým karcinómom ovária bez prítomných BRCA mutácií (14). Do štúdie boli zaradené pacientky s rekurentným karcinómom ovária s viacerými líniami chemoterapie v minulosti (medián 3 línie). Celková liečebná odpoveď podľa RECIST kritérií bola 24 % (11/46 pacientok). Pri platina-senzitívnom relapse (n = 20) bola liečebná odpoveď 50 % a pri platina-rezistentnom relapse (n = 26) bola 4 %. Stabilizáciu ochorenia malo 18 pacientok (39 %) s mediánom  $> 2$  mesiace. Medián PFS bol 7 mesiacov. Randomizovaná klinická štúdia 19 porovnávala udržiavaciu liečbu olaparibom (400 mg) v porovnaní s placebo pri platina-senzitívnom rekurentnom karcinóme ovárií (n = 265; n = 136 – 51 % pozitívne BRCA mutácie; n = 118 – 44,5 % BRCA wild typ a n = 11 – 4 % BRCA – nie je k dispozícii). Medián PFS celého súboru je 8,4 (olaparib) verzus 4,8 mesiaca (placebo) a medián celkového prežívania bol 29,8 (olaparib) verzus 27,8 mesiaca (placebo). U pacientok s prítomnými BRCA mutáciami je medián PFS 11,2 (olaparib) verzus 4,3 (placebo) mesiacov

a medián celkového prežívania 34,9 (olaparib) verzus 31,9 mesiaca (placebo) (24). Najčastejšie nežiaduce účinky boli nauzea, vomitus, únava a anémia (G1/2). Táto klinická štúdia potvrdila po liečbe olaparibom predĺženie mediánu PFS, ale nepotvrdila predĺženie celkového prežívania. Oza et al. (16) v klinickej štúdiu fázy II u pacientok s platina-senzitívny, rekurentným seróznym karcinómom ovária porovnávali kombináciu paklitaxel, karboplatina v štandardných dávkach s kombináciou paklitaxel, karboplatina (AUC 4) a olaparib (200 mg) a následnú udržiavaciu liečbu olaparibom v dávke 400 mg, ktorý je podávaný až do progresie ochorenia. Z celkového počtu 162 pacientok 41 pacientok malo prítomné BRCA mutácie. Sledované pacientky v minulosti dostali  $\leq 3$  línie chemoterapie s platinou. Pacientky liečené chemoterapiou a olaparibom mali signifikantne dlhší medián PFS v porovnaní s placebo (12,2 verzus 9,6 mesiaca). Najväčší benefit mali pacientky s prítomnými BRCA mutáciami. U týchto pacientok bola aj signifikantne lepšia liečebná odpoveď 64 % (52/81 pacientok) verzus 58 % (47/81 pacientok). Monoterapia olaparibom je klinicky efektívna pri BRCA mutovaných, ako aj sporadických karcinómoch ovárií s dobrou toleranciou. Má potenciál aj ako udržiavacia liečba s inými cieľnými liekmi. Po sľubných výsledkoch udržiavacej liečby s olaparibom kapsulami získané z klinickej štúdie fázy II – štúdia 19 bola dizajnovaná klinická štúdia SOLO-2, randomizovaná klinická štúdia fázy III, ktorá hodnotí udržiavaciu liečbu s olaparibom, tabletková forma u pacientok s platina-senzitívny rekurentným karcinómom ovárií a BRCA mutáciami (17). Prvá pacientka bola do štúdie zaradená v septembri 2013 a posledná v novembri 2014. Finálny zber dát bol vo februári 2020. Dizajn klinickej štúdie SOLO-2 je uvedený na obrázku 5.

SOLO-2 je prvá klinická štúdia fázy III, ktorá od zavedenia chemoterapie na báze platiny poskytuje údaje o celkovom prežívaní u pacientok s platina-senzitívny rekurentným karcinómom ovárií s prítomnými BRCA mutáciami po udržiavacej liečbe s PARP inhibítormi olaparibom. Bolo pozorované klinicky významné predĺženie mediánu celkového

Obrázok 5. Dizajn klinickej štúdie fázy III – SOLO-2

## Globálne skúšanie v 16 krajinách

## Pacientky:

- Platina-senzitívny rekurentný, high grade serózny alebo endometroidný karcinóm ovárií, primárny peritoneálny nádor a karcinóm tuby uteríny
- Prítomné BRCAm
- Pacientky dostávali  $\geq 2$  predchádzajúcich línííah CHT na báze platiny
- Liečebná odpoveď na platínový režim (KR/PR)

Olaparib  
(n = 196)  
300 mg<sup>†</sup> perorálne  
2-krát denne

Randomizácia v priebehu  
8 týždňov od poslednej  
dávky chemoterapie  
Randomizácia 2 : 1  
N = 295  
Stratifikácia podľa  
odpovede na  
predchádzajúcu CHT na  
báze platiny a oščky  
intervalu bez platiny

Placebo  
(n = 99)

Štúdiová  
liečba až do  
progresie  
ochorenia

## Primárny cieľ

- PFS
- RECIST 1.1  
Hodnotené skúšajúcim

## Sekundárne ciele

- Celkové prežítanie
- PFS2
- TFST
- TSST
- TDT
- HRQoL

## Primárna analýza

- Udržiavacia liečba olaparibom tabletky predlžuje PFS o 13,6 mesiacov
- Olaparib tabletky má tolerovateľný profil

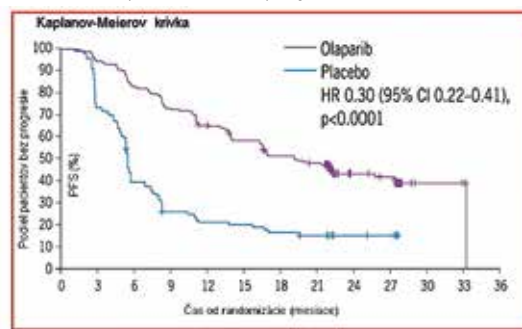
SOLO-2 je prvá klinická štúdia fázy III, ktorá poskytuje údaje o OS po udržiavacej liečbe s olaparibom

PFS=čas od randomizácie do prvej progresie; OS=celkové prežitie; PFS2=čas od randomizácie do druhej progresie; TFST=čas do prvej nasledujúcej terapie alebo smrti; TSST=čas do druhej nasledujúcej terapie alebo smrti; HRQoL= kvalita života; TDT= čas do prerušenia liečby alebo smrti

ho prežívania o 12,9 mesiaca po olaparibe oproti placebo. Po 5 rokoch preživalo 42 % pacientok liečených olaparibom, 22 % pacientok zostalo na udržiavacej liečbe s olaparibom  $\geq 5$  rokov. Čas do prvej následnej terapie bol po olaparibe dlhší oproti placebo (27,4 vs 7,2 mesiaca). Mierne zvýšený výskyt vedľajších účinkov bol pozorovaný po olaparibe v porovnaní s placebo. Najčastejšia bola anémia (21 %). Medián prežívania bez progresie (PFS) je uvedený na grafe 1. Finálna analýza celkového prežívania pacientok je uvedená na grafe 2. Sekundárne ukazovatele účinnosti preukázali pokračujúci prínos po progresii u pacientok liečených olaparibom v porovnaní s placebo. Sekundárne ciele, ktoré boli hodnotené v klinickej štúdii SOLO-2 v oboch liečebných ramenách, sú uvedené v grafe 3.

Na základe uvedených výsledkov je vykonaná klinická štúdia fázy III – SOLO-3. V tejto randomizovanej, otvorenej klinickej štúdii bolo zaradených 266 pacientok s pokročilým, platina senzitívnym karcinómom ovárií s prítomnými mutáciami BRCA, ktoré dostali v minulosti 2 – 3 línie chemoterapie ver-  
zus viac a rovno 4 línie chemoterapie. Bol porovnávaný olaparib tablety 300 mg s chemoterapiou, nie na báze platiny (pegylovaný lipozomálny doxorubicín, paklitaxel, gemcitabín alebo topotekan). Bola hodnotená celková liečebná odpoveď. U pacientok s merateľným ochorením bola celková liečebná odpoveď významne vyššia po olaparibe ako po chemoterpii (72,2 % vs. 51,4). V pod-

Graf 1. SOLO-2 – prežitie bez progresie



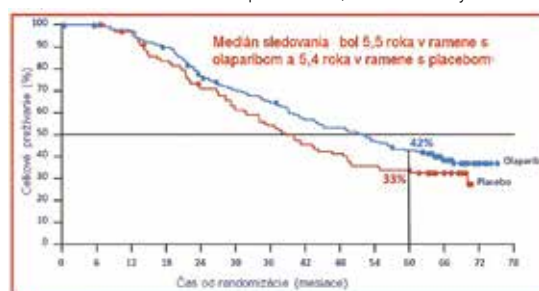
Počet pacientok v rami:

	Olaparib	182	156	134	118	104	89	80	62	51	3	2	0
Olaparib	196	182	156	134	118	104	89	80	62	51	3	2	0
Placebo	99	70	37	22	16	17	14	12	7	0	0	0	0
	00	132	143	163	165	163	175	123	133	129	139	139	139

PFS hodnotené skúšajúcim prítomnosťou na 63 %. Medián sledovania PFS bol 22,1 mesiaca v skupine olaparibom a 7,2 mesiaca v skupine s placebo. Úplný hodnotiaci súbore n = 295, ukončenie zberu údajov: 15. september 2016

	Olaparib 300 mg 2-krát	Placebo
Účastník	107196 (54,8 %)	80799 (89,8 %)
Medián	19,1 m	5,8 m

Graf 2. SOLO-2 – celkové prežitie, finálna analýza



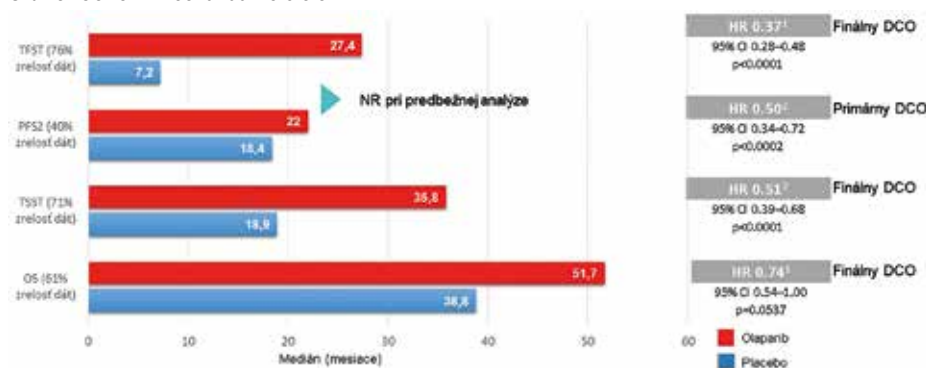
Počet v rami:

	Olaparib	196	190	187	172	145	130	120	105	98	88	77	79	7	0
Olaparib	196	196	190	187	172	145	130	120	105	98	88	77	79	7	0
Placebo	99	99	95	93	79	66	57	50	42	38	33	31	26	0	0

	Olaparib 300 mg 2-krát	Placebo	HR (95% CI)
Randomizácia Číslo analýzovaná skupina*	116/196 (59)	85/99 (86)	0.74 (0.54-1.00) p=0.0537
Medián OS, mesiac	51,7	38,8	
Myriad GSPCAm podskupina*	111/190 (58)	64/96 (67)	0.71 (0.52-0.97) p=0.0306
Medián OS, mesiac	52,4	37,4	
ICRF v celej analýzovanej skupine*	116	85	0.70 (0.52-0.96) p=0.0231
Medián OS, mesiac	51,7	38,8	

38% pacientok s placebo a 10% pacientok liečených s olaparibom dostalo následujúcu liečbu s PARPi

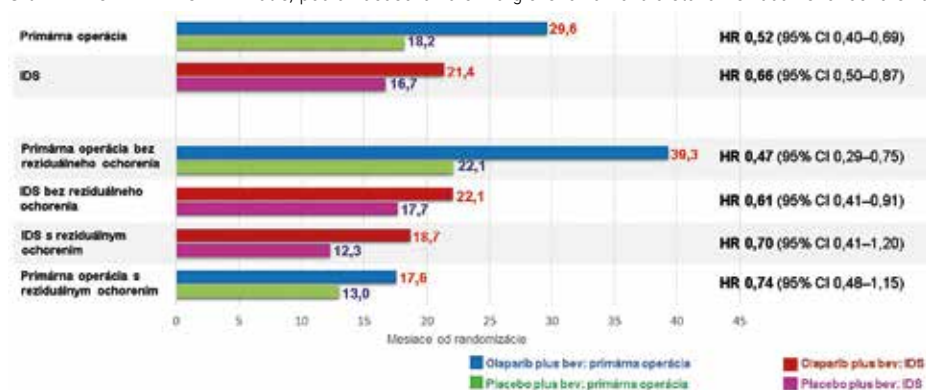
Graf 3. SOLO-2 – sekundárne ciele



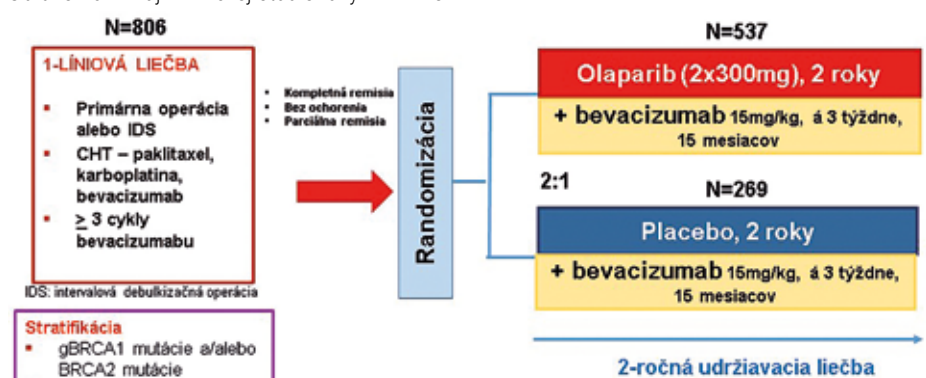
CI=interval spoľahlivosti; DCO=zber dát; HR=pomerné riziko; HR†=nedosiahnuté; OS=celkové prežitie; PFS2=čas od randomizácie do druhej progresie; TFST=čas do prvej nasledujúcej terapie; TSST=čas do druhej nasledujúcej terapie

skupine, ktorá dostala dve predchádzajúce línie chemoterapie, bola celková liečebná odpoveď 84,6 % pri olaparibe a 61,5 % pri chemoterapii. Medián PFS bol dlhší taktiež v olaparibovom ramene v porovnaní s chemoterapiou (13,4 vs 9,2 mesiaca). Nežiaduce účinky boli v súlade s bezpečnostným profilom olaparibu a príslušnej chemoterapie (18). Väčšina žien s novodiagnostikovaným pokročilým karcinómom ovária má relaps do troch rokov od ukončenia štandardnej chirurgickej liečby a chemoterapii na báze platiny. Prínos PARP inhibítora olaparibu pri rekurentnom karcinóme ovárií bol preukázaný, ale prínos olaparibu ako udržiavacej terapie pri novodiagnostikovanom karcinóme ovária po ukončení štandardnej chemoterapie na báze platiny bol neistý. Vzhľadom na uvedenú skutočnosť bola uskutočnená medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy III – SOLO-1. Jej cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť olaparibu tabletky 300 mg dvakrát denne ako udržiavaciu terapiu v porovnaní s placebom u 391 pacientok s novodiagnostikovaným pokročilým (FIGO III, IV), high grade seróznym alebo endometrioidným karcinómom ovárií, tuby uteriny alebo s primárnym peritoneálnym nádorom s prítomnými mutáciami BRCA1, BRCA2 alebo oboch (BRCA1/2). Pacientky dosiahli kompletnú alebo parciálnu odpoveď na primárnu chemoterapiu. Primárnym cieľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia. Pacientky boli liečené dva roky alebo do progresie ochorenia. Ak bola dosiahnutá čiastočná odpoveď, po dvoch rokoch bolo umožnené ukončiť liečbu alebo pacientky mohli pokračovať v terapii podľa uváženia lekára. Medián trvania liečby s olaparibom bol 24,6 mesiaca a po placebe 13,9 mesiaca. Udržiavacia liečba s olaparibom poskytla značný prínos z hľadiska prežívania bez progresie u žien s novodiagnostikovaným pokročilým ováriálnym karcinómom a mutáciami BRCA1/2. Pri mediáne sledovania 41 mesiacov je riziko progresie alebo úmrtia o 70 % nižšie po olaparibe v porovnaní s placebom. Po troch rokoch je to 60 % po olaparibe a 27 % po placebe. Po 5 rokoch sledovania pretrvával výrazný benefit PFS z udržiavacej liečby olaparibom v porovnaní

**Graf 4.** PAOLA-1– PFS – zhrnutie, podľa načasovania chirurgického zákroku a stavu reziduálneho ochorenia



**Obrázok 6.** Dizajn klinickej štúdie fázy III – PAOLA-1



s placebom aj po ukončení liečby (48 % vs 21 %). Nežiaduce účinky boli v súlade so známymi toxickými účinkami olaparibu. Udržiavacia liečba s olaparibom u pacientok s pokročilým karcinómom ovária s BRCA mutáciami, ktoré dosiahli liečebnú odpoveď na primárnu liečbu (primárna operácia, chemoterapia paklitaxel, karboplatina) predstavuje novú štandardnú 1-líniovú liečbu (19). Klinické štúdie fázy II (20–22) potvrdili, že kombinácia PARP inhibítora a antiangiogénneho lieku v liečbe pacientok s platina-senzitívnym, rekurentným karcinómom ovárií viedla k dlhšiemu prežívaniu bez progresie ochorenia v porovnaní so samotným PARP inhibítorom. V klinickej štúdii fázy III PAOLA-1 bola hodnotená udržiavacia liečba s inhibítorom PARP (olaparib) v porovnaní s placebom u pacientok s novodiagnostikovaným seróznym, endometrioidným, high grade epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym tumorom v štádiu FIGO III-IV. Pacientky dostávali chemoterapiu plus bevacizumab a následne bevacizumab. Dizajn klinickej štúdie PAOLA-1 je uvedený na obrázku 6. Medián času od prvého cyklu

chemoterapie až po randomizáciu bol 7 mesiacov. Primárny cieľ klinickej štúdie PAOLA-1 bol PFS. Benefit PFS bol pozorovaný po kombinácii olaparib a bevacizumab v porovnaní s ramenom placebo a bevacizumab bez ohľadu na načasovanie operácie a jej výsledok. Najdlhší bol po primárnej operácii s R0 resekciou. PFS, zhrnutie, podľa načasovania chirurgického zákroku a stavu reziduálneho ochorenia je uvedené v grafe 4. Po dvoch rokoch bez progresie ochorenia bolo 69 % pacientok liečených bevacizumabom a olaparibom a 43 % pacientok v kontrolnom ramene (23).

Podľa SPC indikácie u pacientok s karcinómom ovárií je olaparib indikovaný v monoterapii alebo v kombinácii s bevacizumabom. Indikácia olaparibu v monoterapii je: udržiavacia liečba pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou BRCA1/2 (germinatívnou a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktorých ochorenie odpovedalo (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny. Ďalšia indikácia je udržiavacia liečba re-

**Tabuľka 2.** Pacientky liečené v OÚSA v Bratislave; klinický case report

Všetky pacientky mali prítomné BRCA mutácie

Pacientky	Vek v čase dg	Histologický typ	FIGO iníciaľne	Primárna operácia	1-líniová CHT (TP)	IDS	Liečebná odpoveď***	Senzitívny relaps
I.	44	Serózný karcinóm ľavého ovária, G3 5/2013	IIIC-IV? (Susp. noduly na pľúcach)	Nádor primárne inoperabilný Diagnostická laparoskopia 10.5.2013	6 cyklov TP (3 cykly -NACH (dosiahnutá PR)** 27.5.-28.10.2013	Abdominálna hysterektómia, infraclonická omentektómia, páňová a paraaortálna lymfadenektómia 8.8.2013 Histologicky: bez neoplastických zmien	KR Observácia 11/2013 10/2016	Po 36. mesiacoch
II.	45	Serózný karcinóm ovárií bilat., G3 12/2010	IIIC	Abdominálna hysterektómia, totálna omentektómia, resekcia diafragmy, páňová a paraaortálna lymfadenektómia - R0 resekcia 13.12.2010	6 cyklov TP (adjvantná CHT) 24.1.-16.5.2011		KR Observácia 6/2011 10/2018	Po 88. mesiacoch
III.	49	Serózný karcinóm ovárií bilat., G2 2/2016	IVB	Nádor primárne inoperabilný Biopsia z omentálneho kolesča 10.2.2016	6 cyklov TP (3 cykly -NACH (dosiahnutá PR)** 23.2.-25.7.2016	Abdominálna hysterektómia, totálna omentektómia, resekcia diafragmy, páňová a paraaortálna lymfadenektómia - R0 resekcia 19.5.2016 Histologicky: serózný, papilárny, adenoCa, G3	KR Observácia 8/2016 10/2018	Po 26. mesiacoch
IV.	43	Serózný karcinóm ľavého ovária, G3 8/2014	IIIC	Abdominálna hysterektómia, totálna omentektómia, extirpácia z pravej diafragmy, páňová a paraaortálna lymfadenektómia - R0 resekcia 18.8.2014	6 cyklov TP + bevacizumab 22.9.2014-2.2.2016		KR Observácia 3/2016 2/2019	Po 35. mesiacoch

Pacientka II: 13.12.2010 Relaparotómia – revízia čsiny brušnej, 21.12.2010 VATS vpravo – istrogénny fluidothorax; vpravo, 11.11.2011 Ureteroskopia, dilatácia, zavedenie DJ stentvľavého TP: pľúcnik, karboplatina; \*\*NACHT: neoadjuvantná chemoterapia; \*\*\*potvrdená zobrazovacími metódami a hodnotami onkologizov

kurentného epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platínu u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny. Olaparib v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný ako: udržiavacia liečba pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homolognej rekombinácie (z angl. homologous recombination deficiency, HRD) definovaným buď mutáciou BRCA1/2, a/alebo genómovou nestabilitou. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky od 1. 7. 2021 zaradilo olaparib (150 mg tablety) do zoznamu kategorizovaných liekov. Hradená liečba sa môže indikovať v udržiavacej liečbe dospelých pacientok s pokročilým (štádium FIGO III, FIGO IV) high-grade epitelálnym karcinómom vajčiek, vajcovodu alebo primárne peritoneálnymi karcinómom s preukázanou BRCA1/2 mutáciou, ktoré dosiahli kompletnú alebo čiastočnú odpoveď na prvú líniovú chemoterapiu režimom obsahujúcim platínu. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravot-

nej poisťovne. Na základe záverov klinickej štúdie 19 bol olaparib indikovaný ako udržiavacia liečba aj pacientkam, ktoré boli liečené v Onkologickom ústave sv. Alžbety (OÚSA) v Bratislave. Všetky pacientky mali platina-senzitívny rekurentný karcinóm ovária a pozitívne BRCA mutácie. Dosiahli liečebnú odpoveď na 2. a 3. líniovú chemoterapiu na báze platiny. Všeobecne bola liečba dobre tolerovaná, len u jednej pacientky bola potvrdená anémia a liečba s olaparibom bola redukovaná na polovičnú dávku. Dynamika hematologickej toxicity je uvedená v grafe 5, tabuľka 2, 3.

### Niraparib

Niraparib je účinný a selektívny inhibítor PARP-1 a PARP-2. Jeho protinádorová aktivita pri karcinóme ovárií bola prvýkrát potvrdená v klinickej štúdií fázy I. Do štúdie bolo zaradených 42 pacientok s rekurentným karcinómom ovárií (24). Maximálna tolerovaná dávka niraparibu bola 300 mg jedenkrát denne. Celková liečebná odpoveď bola 40 % u pacientok s BRCA1, BRCA2 mutáciami, s mediánom trvania odpovede 12,9 mesiaca. Pri platina-senzitívnom rekurentnom karcinóme ovárií s pozitívnymi BRCA mutáciami bola liečebná odpoveď 67 %. Na základe získaných výsledkov boli realizované ďalšie klinické štúdie fázy II-III. Účinok niraparibu ako udržiavacej liečby bol porovnávaný s placebom v dvo-

jito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III – NOVA (25). Ďalšia klinická štúdia fázy II – QUADRA (26) na súbore 45 pacientok s platina-senzitívnym rekurentným karcinómom ovária hodnotila taktiež udržiavaciu liečbu s niraparibom v dávke 300 mg. Klinická štúdia PRIMA je dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá hodnotí význam niraparibu ako udržiavacej liečby u pacientok s karcinómom ovárií bez ohľadu na prítomnosť BRCA mutácie po ukončení 1. línieovej chemoterapie na báze platiny (27). V tabuľke 4 je uvedený prehľad kľúčových klinických štúdií s niraparibom.

### Rucaparib

Rucaparib je účinný PARP inhibítor. Bol schválený FDA v decembri 2016 a agentúrou EMA v máji 2018 ako monoterapia pre liečbu pacientok s high grade seróznym karcinómom ovárií s prítomnými BRCA mutáciami, u ktorých došlo k recidíve najmenej po dvoch líniách chemoterapie. Účinnosť rucaparibu potvrdila súhrnná analýza dvoch multicentrických jednoramenných klinických štúdií, štúdia 10 a štúdia ARIEL 2 (28 – 30). Štúdia 10 je klinická štúdia fázy I/II zložená z troch častí. V prvej časti bol testovaný perorálny rucaparib a bola stanovená odporučená dávka 600 mg dvakrát denne. Celková liečebná odpoveď bola 59,5 % s mediánom trvania odpovede 7,8 mesiaca u 42 pacientok

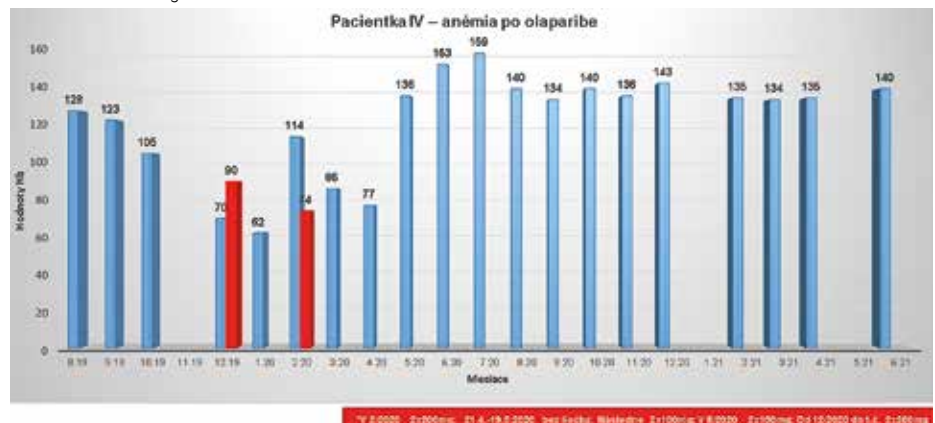
**Tabuľka 3.** Pacientky liečené v OÚSA v Bratislave – pokračovanie; klinický case report

Všetky pacientky mali prítomné BRCA mutácie									
Pacientky Senzitívny relaps	Sekundárna operácia	2-liniová CHT	Liečebná odpoveď	Ďalšie operácie	3-liniová CHT	Liečebná odpoveď	Udržiavacia liečba olaparib cps 2x400mg,	Liečebná odpoveď	Toxicita
<b>I.</b> Po 36. mesiacoch	Metastazektómia parietis abdominis 9.1.2017  Histologicky: mts serózneho adenoCa ovária do podkožia, G3	6 cyklov TP (od 3.c. cDDP - alergia) 2.2.- 6.6. 2017  Plánovaná lymfopariza – nebola schválená poisťovňou	KR  Observácia 6/2017 5/2018  11. mesiacov	Metastazektómia malej paže vpravo a pravej ingviny – 3.7.2018  Histologicky: mts serózneho adenoCa ovária, G3	7 cyklov gemcitabín, cDDP  13.3.2018- 19.2.2019	KR	27.3.2019  Do t.č.*	KR Do t.č.	Nezávažná
Všetky pacientky mali prítomné BRCA mutácie									
Pacientky Senzitívny relaps	Sekundárna operácia	2-liniová CHT	Liečebná odpoveď	Udržiavacia liečba olaparib cps 2x400mg,	Liečebná odpoveď	Toxicita			
<b>II.</b> Po 88. mesiacoch	Metastazektómia reg. a. lílca comanunis vľavo 21.11.2018  Histologicky: mts serózneho adenoCa, G3	6 cyklov TP  7.12.2018-15.4.2019	KR	17.6.2019 do t.č.	KR	Nezávažná			
<b>III.</b> Po 26. mesiacoch	Splenektómia, extirpácia LU v oblasti pod odstupom a. mesenterica inf., z aorty, extirpácia mts na stene pányvny vpravo 29.11.2018  Histologicky: mts serózneho adenoCa ovária do podkožia, G3	6 cyklov TP  8.1.-13.5.2019	KR	25.6.2019 do t.č.	KR	Nezávažná			
<b>IV.</b> Po 35. mesiacoch		7 cyklov TP  4.3.-17.6.2019	KR	20.8.2019 do t.č.*	KR	Anémia Rastový faktor Opakovane transfúzie erynasy			

\*Pacientka IV: pre závažnú anémiu redukcija dávky lymfoparizy

\*V 2/2020 2x200mg; 21.4.-19.5.2020 bez liečby; Následne 2x100mg; V 8/2020 2x150mg; Od 12/2020 do t.č. 2x200mg

s high grade seróznym karcinómom ovárií, ktorý je citlivý na platínu. Prítomné sú germinatívne BRCA mutácie. V druhej časti bol rucaparib testovaný u pacientok s high grade seróznym karcinómom ovárií, ktorý je citlivý na platínu s prítomnými BRCA mutáciami. Pacientky dostali 2 – 4 línie predchádzajúcej chemoterapie. Nakoniec tretia časť sa zaoberá farmakokinetikou a bezpečnosťou vyššej perorálnej dávky rucaparibu u pacientok s akýmkoľvek re-labujúcim solídnym nádorom spojeným s germinatívnymi a somatickými BRCA mutáciami (28). Klinická multicentrická, dvojdielna otvorená štúdia fázy II – ARIEL 2 skúmala efektívitu rucaparibu u pacientok s rekurentným high grade seróznym alebo endometrioidným ovariálnym karcinómom po 1. alebo viacerých líniiach chemoterapie (časť 1) a 3. a 4. línii predchádzajúcej chemoterapie (časť 2) (tabuľka 5). Klinická štúdia fázy III – ARIEL3 (31) hodnotila účinnosť rucaparibu ako udržiavaciu liečbu po chemoterapii na báze platiny u žien s platina-senzitívnym high grade seróznym, rekurentným a endometrioidným karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym karcinómom. Z toxicity bola najčastejšia gastrointestinálna toxicita, únava a myelosupresia. Bežné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou rucaparibom boli zvládnuteľné najčastejšie znížením dávky. Na základe týchto údajov dňa 6. apríla

**Graf 5.** Hematologická toxicita

\*V 2/2020 2x200mg; 21.4.-19.5.2020 bez liečby; Následne 2x100mg; V 8/2020 2x150mg; Od 12/2020 do t.č. 2x200mg

**Tabuľka 4.** Klinické štúdie s niraparibom

Štúdia	Liečebná ramená	Pacientky (n)	Populácia	Výsledky, záver
NOVA fázy III	niraparib 300 mg p.o. placebo	555	platina-senzitívny, rekurentný, high-grade seróznym karcinóm ovárií, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami a bez BRCA mutácií	PFS (medián, mesiace) gBRCA mutácie: 21 vs 5,5 BRCAwt HRD: 12,9 vs 3,8 bez BRCA mutácií: 9,3 vs 3,9 signifikantne dlhší PFS po niraparibe v porovnaní s placebom
QUADRA fázy II	niraparib 300 mg p.o.	45	platina-senzitívny high-grade seróznym karcinóm ovárií, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s HRD (deficit homologovej rekombinácie)	objektívna odpoveď: 27,5 % klinický benefit: 68,6 % liečebná odpoveď – medián (mesiace): 9,2 celkové prežívanie (medián, mesiace): 17,2 vs 12
PRIMA fázy III	niraparib 300 mg p.o. placebo	733	high-grade seróznym karcinóm ovárií, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s HRD, FIGO III-IV s reziduom po operácii alebo inoperabilný karcinóm. Po 1-líniovej CHT dosiahnutá KR alebo PR	PFS (medián, mesiace) celá populácia: 13,8 vs 8,2 po 24 mesiacoch 84 vs 77 HRD: 21,9 vs 10,4 po 24 mesiacoch 91 vs 85 signifikantne dlhší PFS po niraparibe v porovnaní s placebom



Tabuľka 5. Klinické štúdie s rucaparibom

Štúdia	Liečebné ramená	Pacientky (n)	Populácia	Výsledky, záver
ARIEL2 časť 1 fázy II	rucaparib 2 x 600 mg p.o.	192	platina-senzitívny, rekurentný, high-grade serózný karcinóm ovárií, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami, BRCAwt, HRD, stratou heterozyzozyty (LOH)	PFS (medián, mesiace) BRCA mutácie: 12,8 BRCAwt LOH (vysoký): 5,7 BRCAwt LOH (nízky): 5,2  Dlhší PFS po rucaparibe
ARIEL3 fázy III	rucaparib 2 x 600 mg p.o.  placebo	564	platina-senzitívny, rekurentný, high-grade serózný karcinóm ovárií, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami, HRD	PFS (medián, mesiace) BRCA mutácie: 16,6 vs 5,4 HRD: 13,6 vs 5,4 ITTP: 10,8 vs 5,4  sifnifikantne dlhší PFS po rucaparibe v porovnaní s placebom

2018 FDA rozšírila indikáciu rucaparibu ako udržiavaciu liečbu rekurentného epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny a primárneho peritoneálneho nádoru po dosiahnutí kompletnej alebo parciálnej remisie po chemoterapii na báze platiny (tabuľka 5). ARIEL 4 je pokračujúca klinická štúdia fázy III, ktorá je navrhnutá na porovnanie účinnosti a bezpečnosti rucaparibu so štandardom chemoterapie u pacientok s karcinómom ovárií a mutáciami BRCA, ktoré dostali najmenej dve predchádzajúce línie chemoterapie. Pacienti budú randomizovaní v pomere 2 : 1, rucaparib 600 mg dvakrát denne alebo paklitaxel týždenne, ak interval bez progresie ochorenia (PFI) je 1 – 12 mesiacov alebo chemoterapia na báze platiny, keď PFI je viac ako 12 mesiacov (32). V tabuľke 6 sú uvedené indikácie PARP inhibítorov pri karcinóme ovárií, ktoré schválila FDA, EMA.

### PARP inhibítory a iné lieky

Inhibítory kontrolných bodov, tzv. checkpoint inhibítory (CPI), sú lieky, ktoré inhibujú/blokujú molekuly inhibičného kontrolného bodu, sú známe ako inhibítory kontrolného bodu. CPI preukázali liečebnú účinnosť v liečbe niektorých nádorov vrátane karcinómu ovárií. Ich hlavnou úlohou je odblokovanie protinádorovej imunity, nádorová bunka dokáže utlmiť hostiteľský imunitný systém, a tak pred ním uniknúť. Prirodzenou súčasťou imunitného systému sú regulačné mechanizmy, tzv. imunitné kontrolné body, ktoré udržiavajú imunitné reakcie vo fyziologickom rozmedzí. Ľudský organizmus má potenciál zničiť a inhibovať rast nádoru uplatnením hlavne antigén-

-špecifickej získanej imunity. Stratégia účinnosti CPI spočíva v obnovení prirodzenej tumor-špecifickej T-bunkovej imunitnej odpovede. Najlepšie preskúmané dráhy kontrolných bodov sú: receptor na T-lymfocytoch pre programovanú smrť bunky (PD-1) naviazaný na ligand PD-L1 alebo 2 a antigén asociovaný s CTLA-4, ktorý má afinitu k B7 ligandu. Ukazuje sa, že pri rakovine vaječníkov priniesla kombinovaná inhibícia PARP a imunitného kontrolného bodu povzbudivé predbežné výsledky. V súčasnosti prebieha niekoľko klinických štúdií. Ak ide o 1-líniovú liečbu, prebiehajú tri klinické štúdie, ktoré hodnotia kombináciu PARP inhibítora a CPI ako udržiavaciu liečbu po 1-líniovej chemoterapii na báze platiny (KEYLYNK-001, FIRST, ATHENA), ale výsledky nie sú zatiaľ k dispozícii (33). Klinická štúdia fázy II MEDIOLA hodnotila efektívnosť a bezpečnosť kombinácie olaparib a durvalumab u pacientok s platina-senzitívnym epitelovým karcinómom ovárií s mutáciami BRCA. Predbežné výsledky ukázali, že miera kontroly ochorenia bola 81 % (po 12 týždňoch) a celková liečebná odpoveď bola 63 %. Bol pozorovaný dobrý toxický profil (34). Prebiehajúca klinická štúdia fázy III hodnotí kombináciu niraparibu a pembrolizumabu u silne predliečených pacientok s platina-senzitívnym rekurentným karcinómom ovárií ako udržiavacia liečba po chemoterapii na báze platiny (33). Klinická štúdia fázy I-II (TOPACIO/Keynote-162) u pacientok s platina-rezistentným epitelovým karcinómom ovárií hodnotila kombináciu niraparib a pembrolizumab. Celková liečebná odpoveď bola ORR 25 % v celej

populácii a 45 % v podskupine s BRCA 1/2 mutáciami (35). V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie, ktoré hodnotia efektívnosť trojkombinácie – PARP inhibítora, CPI a antiangiogénne látky (33).

### Záver

Záverom treba povedať, že PARP inhibítory sú veľmi sľubné v liečbe karcinómov ovárií. Pre indikáciu PARP inhibítorov ako udržiavaciu liečbu u pacientok s karcinómom ovárií je dôležité poznať BRCA status a dôležitý parameter je platina-senzitívnosť. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory ako udržiavacia liečba pacientok s rekurentným karcinómom ovárií po viacerých líniách liečby. Znamená to revolúciu v liečbe žien s karcinómom ovárií. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARPi (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovárií. Na konci roku 2020 na základe záverov klinických štúdií fázy III – SOLO-1, PRIMA (aj bez BRCA mutácie) a PAOLA-1 bola schválená udržiavacia liečba s PARP inhibítormi u novodiagnostikovaného karcinómu ovárií s prítomnými BRCA mutáciami. Začína sa nová éra v liečbe karcinómu ovárií. Olaparib, prvý PARP inhibítora, ktorý získal schválenie ako udržiavacia liečba u pacientok s novodiagnostikovaným pokročilým karcinómom ovárií s BRCA mutáciami, predstavuje nový liečebný štandard. Všeobecne sú PARP inhibítory dobre tolerované, percentuálny podiel pacientok, u ktorých je prerušená liečba PARPi pre toxicitu, je relatívne nízky. Problém je rezistencia na PARP inhibítory. Existujú PARP inhibítory ďalšej generácie a mnoho nádejných biologických liekov, ktoré inhibujú viaceré ciele nádorovej bunky a inhibujú rast nádoru (napr. imunitná terapia – checkpoint inhibítory, látky pôsobiace na FRα a iné). Budúcnosť sú nové klinické štúdie fázy III, ktoré dajú odpoveď na otázky o špecifickom postavení a využití týchto nových liekov v liečbe karcinómov ovárií. PARP inhibítory majú jasný benefit u pacientok s karcinómom ovária predovšetkým s BRCA mutáciami.

*Autorka vyhlasuje, že nemá potenciálny konflikt záujmov.*

### Literatúra

- Maddison Rose, Joshua T. Burgess, Kenneth O'Byrne, et al. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:564601.

Tabuľka 6. FDA-EMA schválené indikácie PARP inhibítorov pri karcinóme ovária

	Olaparib	Niraparib	Rucaparib
<b>Dávka</b>	kapsule: 400 mg 2-krát denne tabletky: 300 mg 2-krát denne	kapsule: 300 mg 2-krát denne	tabletky: 600 mg 2-krát denne
<b>Klinické štúdie</b>	štúdia 19 štúdia 42 štúdia SOLO-2	štúdia NOVA	štúdia 10 štúdia ARIEL2 štúdia ARIEL 3
<b>FDA schválené indikácie</b>	2014: rekurentný karcinóm ovárií s BRCA mutáciami, > 3 predchádzajúce línie chemoterapie (kapsulová formulácia) 2017: udržiavacia liečba u pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou (tabletová formulácia)	2017: udržiavacia terapia dospelých pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou	2016: monoterapia u pacientok s platina-senzitívnym, rekurentným alebo progredujúcim epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom s BRCA mutáciami (germinatívne, somatické), ktoré boli liečené dvoma alebo viacerými predchádzajúcimi líniami chemoterapie na báze platiny a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze platiny 2018: udržiavacia terapia dospelých pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou
<b>EMA schválené indikácie</b>	2014: karcinóm ovárií Olaparib je indikovaný ako monoterapia • udržiavacia liečba dospelých pacientok s pokročilým (FIGO štádiá III a IV) BRCA1/2-mutovaným (zárodočným a/alebo somatickým) epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny alebo primárnym peritoneálnym nádorom s vysokým stupňom malignity, ktoré odpovedajú (kompletná alebo čiastočná) na ukončenú 1-líniou chemoterapiu na báze platiny • udržiavacia liečba dospelých pacientok s platina-senzitívnym relapsom epitelového nádoru ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho nádoru citlivého na platinu, ktoré dosiahli (kompletná alebo čiastočná) na chemoterapiu na báze platiny Olaparib v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný: • udržiavacia liečba dospelých pacientok s pokročilým (FIGO štádiá III a IV) epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho nádoru s vysokým stupňom malignity, ktoré reagujú (kompletná alebo čiastočná odpoveď) po dokončení 1-líniovej chemoterapie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom a prítomná je pozitívna homológna rekombinácia (HRD) definovaným buď mutáciou BRCA1/2, a/alebo genomickou nestabilitou	2017: udržiavacia terapia pre pacientky s platina-senzitívnym relapsom epitelovým karcinómom ovárií, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou	

2. Banerjee S, Kaye SB. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential Clin Cancer Res. 2013;19:961-968.

3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-2483.

4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-2496.

5. Banerjee S, Kaye SB. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential Clin Cancer Res 2013;19:961-968.

6. Mukhopadhyay A, Curtin N, Plummer R, et al. PARP inhibitors and epithelial ovarian cancer: an approach to targeted chemotherapy and personalised medicine. Int J Obs Gynaecol 2011;118(4): 429-432.

7. Plummer ER, Middleton M, Wilson MR, et al. Phase I study of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, AG014699, in combination with Temozolamide in patients with advanced solid tumours. Clin Cancer Res 2008;14:7917-23.

8. Toller IM, Altmeyer M, Kohler E, et al. Inhibition of ADP-ribosylation prevents and cures helicobacter-induced gastric preneoplasia. Cancer Res 2010;70:5912-22.

9. Yap TA, et al. First in human phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in cancer patients (p), including BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol 2007;25(18S):abst 3529.

10. Fong PC, Boss DS, Carden CP, et al. AZD281 (KU-0059436) A PARP (poly ADP-Ribose-polymerase) inhibitor with single-agent anticancer activity in patient with BRCA deficient ovarian cancer: results from a phase 1 study [abstract] J Clin Oncol 2008;26:5510.

11. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly (ADP) ribose polymerase in tumours from BRCA mutation carriers. N Engl J Med 2009;361:123-34.

12. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA 1 or BRCA 2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof of concept trial. Lancet 2010;376:245-51.

13. Kaye SS, Siu LL, Jassem J, et al. brivanib(b)inadvanced ovarian cancer (oc): subsetresults of a phase 2 randomized discontinuation trial (rdt). Ann Oncol 2012;23(suppl 9):319.

14. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, openlabel, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-61.

15. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012;366:1382-92.

16. Oza AM, Cibula D, Oaknin A, et al. Olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (P/C) followed by olaparib maintenance treatment in patients (pts) with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSROC): a randomized, open-label phase II study. J Clin Oncol. 2012;30(suppl; abstr 5001).

17. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation

- (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-84.
18. Penson RT, Valencia VV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1164-1174.
19. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2495-2505.
20. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
21. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434:917-21.
22. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005;434:913-7.
23. Ray-Coquard I, Pautier P, M.D., Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-2428.
24. Sandhu SK, Schelmal WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:882-92.
25. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-64.
26. Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. QUADRA: a phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients (pts) with relapsed ovarian cancer (ROC) who have received  $\geq 3$  prior chemotherapy regimens. *JCO.* 2018;36:5514.
27. Gonzalez A, Mirza MR, Vergote I, et al. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight (wt) and platelet (blplt) count: blinded pooled interim safety data from the PRIMA study. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl\_8).
28. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2- E. Franzese et al. *Cancer Treatment Reviews* 73 (2019) 1–9 8 mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4095-106.
29. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:75-87.
30. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol.* 2017;147:267-75.
31. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1949-61.
32. Franzese E, Centonze S, Diana A, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev.* 2019;73:1-9.
33. Fulvio B, Ghisoni E, Giannone G, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancer: An Overview on Efficacy and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3):146.
34. Drew Y, De Jonge M, Hong SH., et al. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) *Gynecol. Oncol.* 2018;149:246-247.
35. Konstantinopoulos PA, Waggoner SE, Vidal GA, et al. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): A phase 1/2 study of niraparib+ pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC)—Results from ROC cohort. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:106.

---

**Doc. MUDr. Lýdia Heľpianská, CSc.**

I. onkologická klinika, OÚSA  
 Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
 lydia.helpianska@ousa.sk

