

Ažurirane preporuke za lečenje novootkrivenog epitelnog karcinoma jajnika iz ESMO smernica kliničke prakse

Sledeće ESMO smernice kliničke prakse nedavno su ažurirane novim preporukama za lečenje:

Novodijagnostikovani i recedivantni epitelni karcinom jajnika: ESMO smernice kliničke prakse za dijagnozu, lečenje i praćenje.

Referenca: N. Colombo, J.A. Ledermann, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian

carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines PII: S0923-7534(21)02182-7

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.004>

Prevod: Prof dr Aljoša Mandić, dr Tamara Maksimović, IOV

HEMIOTERAPIJA KOD NOVODIJAGNOSTIKOVANOG KARCINOMA JAJNIKA

Ciljana terapija

Tri ispitivanja faze II (SOLO-1, PAOLA-1/ENGOT-ov 25 i PRIMA/ENGOT-ov26) kod novootkrivenih epitelnih karcinoma jajnika visokog stepena (uključujući jajovod i peritoneum) ispitivala su terapiju održavanja inhibitorima poliadenozin difosfat (ADP)-ribozne polimeraze (PARP) olaparibom ili niraparibom nakon operacije i hemioterapije (ChT).²⁻⁴ U drugom ispitivanju (VELIA7GOG-3005), veliparib je davan sa ChT, nakon čega je usledilo održavanje.⁵ Sva četiri ispitivanja pokazala su značajna poboljšanja u preživljavanju bez progresije bolesti (PFS). SOLO 1 procenilo je monoterapiju održavanja prve linije olaparibom koja se daje 2 godine kod žena sa FIGO (Internnacionalna federacija ginekologa i opstretičara) stadijumom III-IV karcinoma jajnika i BRCA mutacijom sa delimičnim ili potpunim odgovorom na ChT na bazi platine.²

Primarni rezultati SOLO1 pokazali su da je održavanje olaparibom značajno smanjilo rizik od progresije bolesti za 70%. [odnos rizika (HR) 0,30, 95% interval pouzdanosti (CI) 0,23-0,41, $P < 0,001$] u poređenju sa placebo.² Produženo praćenje je pokazalo održivu dugoročnu korist, pri čemu je petogodišnje praćenje pokazalu medijanu PFS od 56 meseci sa olaparibom naspram 14 meseci sa placebo (HE 0,33, 95% CI 0,25-0,43). Nakon 5 godina, 48% pacijenata lečenih olaparibom je ostalo bez progresije u poređenju sa 21% u placebo grupi.⁶ Olaparib su odobrili *Evropska agencija za lekove (EMA) i Uprava za hranu i lekove (FDA) kao terapiju održavanja kod pacijenata sa BRCA mutacijom i prvom remisijom nakon terapije zasnovane na platini.*

PRIMA/ENGOT-OV26 je procenila niraparib kao terapiju održavanja do 3 godine kod pacijenata sa stadijumom III-IV bolesti sa visokim rizikom od neuspeha lečenja, sa ili bez BRCA mutacije.³ Pacijenti sa stadijumom III karcinoma jajnika i bez preostale bolesti nakon primarne operacije uklanjanja tumora su isključeni, a 67% pacijenata je primilo neoadjuvantnu ChT. Pacijenti su stratifikovani prema homolognom statusu tumora sa nedostatkom popravke rekombinacijom (HRD) pomoću Myiad myChoice® testa (definisano kao HRD rezultat od 42 ili više). Primarna analiza je izvršena na populaciji HRD-a, a hijerarhijski je pratila sveukupna populacija. Studija je pokazala značajno poboljšanje PFS-a u populaciji HRD (HR 0,43, 95% CI 0,31-0,59, $P < 0,001$) i u ukupnoj populaciji (HR 0,62, 95% CI 0,50-0,76, $P < 0,001$). Istraživačka analiza podgrupe pokazala je da se najveća korist dogodila kod žena sa BRCA mutacijom, a značajna, ali manja, korist kod žena koje su bile BRCA “wild type”, sa HRD. Takođe je došlo do povećanja za 2,7 meseci u medijani PFS u HDR-negativnoj populaciji, ponekad nazvanoj homologna rekombinacija (HRP) (HR 0,68, 95% CI 0,49-0,94, $P = 0,020$).

EMA i FDA su odobrile niraparib kao terapiju održavanja za neizabrane pacijente u prvoj remisiji nakon terapije na bazi platine.

U ispitivanju PAOLA-1/ENGOT-ov28, pacijenti sa stadijumom III-IV karcinoma jajnika, sa ili bez zaostalog tumora nakon operacije, lečeni su ChT-om i bevacizumabom, a nakon ChT randomizirani na terapiju održavanja sa olaparib tabletama ili placeboom dve godine, kao i 15 meseci bevacizumaba u oba kraka ispitivanja.⁴ Studija je obuhvatila sve pacijente koji nisu imali zaostalu bolest nakon operacije i ostali NED (nema dokaza o bolest, eng. no evidence of disease) ili su postigli potpuni ili delimični odgovor nakon ChT i bevacizumaba. Randomizacija za olaparib ili placebo je stratifikovana na osnovu statusa tumorske BRCA mutacije i odgovora na

lečenje prve linije. Primarna analiza u sveobuhvatnoj populaciji namere da se leči (ITT) pokazala je značajnu korist u PFS kod pacijenata koji su primali olaparib i bevacizumab sa srednjom PFS od 22,1 meseca u poređenju sa 16,6 meseci kod pacijenata sa placebo i bevacizumabom (HR 0,59, 95% CI 0,49-0,72, P<0,001). Analize istraživačkih podgrupa pokazale su najveću korist među ženama sa BRCA mutacijom (HR 0,31, 95% CI 0,20-0,47), a zatim su bile pozitivne kod HRD žena (definisane pomoću Myiad myChoice® testa kao HRD skor 42 ili veći) – uključujući žene sa BRCA mutacijom (HR 0,33, 95% CI 0,25-0,45) i HRD-pozitivne žene sa BRCA “wild type,, (HR 0,43, 95% CI 0,28-0,66). Nije primećena nikakva korist kod HRD-negativne/nepoznate populacije.⁴

I EMA i FDA su odobrile olaparib kao terapiju održavanja u kombinaciji sa bevacizumabom kod BRCA mutiranih i HRD pacijenata u prvoj remisiji nako terapije na bazi platine.

U ispitivanju VELIA/GOG-3005, standardna ChT u stadijumu III-IV karcinoma jajnika je upoređena sa veliparibom datim tokom ChT, a zatim kao terapija održavanja 2 godine, ili sa veliparibom koji se daje samo sa ChT-om.⁵ Analiza hijerarhijskog ispitivanja pokazala je najveće smanjenje rizika od progresije ili smrti za 65% kod pacijenta sa BRCA mutacijom (HR 0,44, 95% CI 0,28-0,68, P<0,001) i 32% u populaciji ITT (HR 0,68, 95% CI 0,56-0,83, P<0,001). Meijana PFS u ITT grupi bila je 23,5 odnosno 17,3 meseci u veliparib kontrolnoj grupi. *Veliparib u terapiji prve linije nije podnet na regulatorno odobrenje.*

Sva ispitivanja su pokazala korist u medijani PFS za terapiju održavanja PARP inhibitorima u prvom redu, sa najvećim efektom koji je primećen kod žena sa BRCA mutacijom.²⁻⁶ Nije jasno u kojoj meri će kasnija upotreba PARP inhibitora u terapiji imati uticaj na ukupno preživljavanje (OS), čime se podvlači važnost necenzurisane procene OS sa razvojem studija.

Monoterapija održavanja olaparibom nakon prve linije terapije je dozvoljena ženama sa BRCA mutacijom. U mnogim zemljama, takođe je licenciran zajedno sa bevacizumabom u široj populaciji kod tumora sa HRD (BRCA mutacija ili BRCA “wild type,,). Mnoge zemlje su takođe odobrile niraparib kao jedinstvena terapija kod žena sa stadijumom III-IV karcinoma jajnika koje su reagovle na terapiju prve linije, bez obzira na status biomarkera.

Nusopjave oralnih PARP inhibitora su kod većine pacijenata rešive, ali se prepoznaje blagi porast retkih ozbiljnih neželjenih događaja kao što je akutna mijeloidna

leukemija/mijelodisplazija. Podaci od dugoročnim ishodima (preživljavanje) još nisu dostupni; ovo će pomoći u donošenju odluka o tome koje podgrupe pacijenata imaju više koristi od prve upotrebe PARP inhibitora ili njihove upotrebe kod recidiva.

Preporuke

- Sve pacijentkinja sa karcinomom jajnika visokog stepena treba testirati na mutaciju BRCA1 i BRCA2 (germinalna/somatska linija) pri postavljanju dijagnoze. [I, A].
- Pacijenti sa BRCA mutacijom i delimičnim ili potpunim odgovorom na prvu liniju ChT na bazi platine trebalo bi da dobiju tretman održavanja sa PARP inhibitorima (dve godine sa olaparibom [ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ESMO-MCBS v1.1 rezultaat:4], tri godine za niraparib [ESMO-MCBC v1.1 rezultat:3]. Kombinaciju olapariba i bevacizumaba treba koristiti kada se bevacizumab dodaje u prvu liniju ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 rezultat:3] iako nije jasno da li to daje superiorne rezultate u odnosu na upotrebu samo olapariba.
- Preporučuje se testiranje na genomsku nestabilnost (HRD). Identifikuje podgrupu žena koje su BRCA “wild type,, ali imaju veću korist od PARP inhibitora [I,A]. Pacijenti sa pozitivnim HRD testom i delimičnim ili potpunim odgovorom na ChT na bazi platine u prvoj liniji, sa ili bez bevacizumaba, treba da dobiju terapiju održavanja sa PARP inhibitorom, bilo olaparib/bevacizuma (ako je započeto sa ChT) ili monoterapiju niraparibom [I, A; ESMO-MCBS v1. Rezultat.3].
- Pacijenti koji primaju bevacizumab sa ChT u prvoj liniji i koji su negativni na HRD nemaju korist od PFS od dodavanja olapariba u terapiji održavanja bevacizumabom [I, B] se ne preporučuje.
- Monoterapija niraparibom je licencirana za sve pacijente sa stadijumom III-IV karcinoma jajnika koji su odgovorili na ChT. podaci o dugoročnim ishodima nisu dostupni; odluku o upotrebi leka kao prve linije ili kod recidiva u HRD negativnoj populaciji ili u nedostatku znanja o HRD status potrebno je donositi u zavisnosti od slučaja do slučaja [I,C;ESMO-MCBSv1.1rezultat:3].

Literatura

1. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32.
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.
3. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402.
4. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-2428.
5. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403-2415.
6. Banerjee S, Moore K, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Ann Oncol.* 2020;31 (Suppl 4):abstr 811MO.
7. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28: 2340-2366.

Tabela 1. ESMO-MCBS tabela za nove terapije/indikacije kod novootkrivenog epitelnog karcinoma jajnika^a

Terapija	Kontrola terapije	Istraživanje	Kontrola	Apsolutno produženo preživljavanje	HR (95% CI)	QoL/toksičnost	ESMO-MCBS rezultat ^b
Olaparib	Terapija održavanja kod BRCA mutiranog seroznog ili endometrioidnog karcinoma jajnika, jajovoda ili peritoneuma koji su imali odgovor (poptuni ili delimični) nakon završetka ChT zasnovane na platini	Monoterapija održavanja olaparibom kod pacijenata sa BRCA mutiranim uznapredovali m (FIGO stadijum III-IV) karcinomom jajnika nakon prve linije hemioterapije zasnovane na platini ² SOLO-1 Faza III NCT01844986	Placebo Kontrola PFS: 13,8 meseci	PFS produžetak : 30+ ^c meseci >10% produžetak PFS u 24 meseca sa platoon krive	PFS HR: 0,30 (0,23-0,41)	QoL - nije uočen benefit	4 (od 2b)
Niraparib	Terapija održavanja za karcinom jajnika, jajovoda ili peritoneuma visokog stepena koji su odgovorili (potpuno ili delimično) nakon završetka prve linije ChT na bazi platine	Terapija državanja niraparibom kod pacijenata sa uznapredovali m karcinomom jajnika nakon odgovora na prvu liniju hemioterapije zasnovane na platini. HRDd i neselektivni HRPe, 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG30 1,	Placebo HRD PFS kontrola: 10,4 meseci Ukupna populacij u PFS kontrola: 8,2 meseci	HRD PFS produžetak :11,5 meseci Ukupna populacija PFS produžetak 5,6 meseci	HRD PFS HR: 0,43 (0,31-0,59) Ukupna populacija PFS HR: 0,62 (0,50-0,676) OS: nije trenutno od značajno	QoL - nije uočen benefit	3 (od 2b) 3 (od 2b)

		Faza III NCT 02655016					
Olaparib plus bevacizumab	Terapija održavanja highgrade seroznog ili endometrioidnog karcinoma jajnika, jajovoda ili peritoneuma koji su postigli (potpun ili delimični) odgovor nakon završetka prve linije ChT-bevacizumab a zasnovane na platini	Olaparib u odnosu na placebo kod pacijenata sa uznapredovali m seroznim ili endometrioidnim karcinomom jajnika, jajovoda ili peritoneuma visokog stepena lečenim standardnom terapijom u prvoj liniji (odobrena od FDA i EMA samo za HRD di/ili BRCA mut) PAOLA-1/ENGOT-ov254 Faza III NCT 02477644	Placebo plus bevacizumab HRD+BRC A-MUT PFS kontrola 11,7 meseci	PFS produžetak 19,7 meseci	PFS HR: 0,33 (0,25-0,459)	QoL - nije uočen benefit	3 (od 2b)
			HRD+BRC A-WT PFS kontrola 16,6 meseci	PFS produžetak 11,5 meseci	PFS HR: 0,43 (0,28-0,66)		3 (od 2b)
			BRCA MUT PFS kontrola 21,7 meseci	PFS produžetak 15,5 meseci	PFS HR: 0,31 (0,20-0,47)		

BRCA, breast cancer gene (gen za karcinom dojke); ChT, chemotherapy (hemioterapija); CI, confidence interval (interval poverenja); EMA, European Medicines Agency (Evropska agencija za lekove); ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (veličina skale kliničke koristi); FDA, Food and Drugs Administration (Agencija za hranu i lekove); HR, hazard ratio (odnos opasnosti); HRD, homologous recombination deficiency (deficit homologne rekombinacije); ITT, intention-to-treat (namera lečenja); HRP, homologous recombination proficient (homologna rekombinacija); MUT, mutation (mutacija); NS, not significant (nije značajno); OS, overall survival (ukupno preživljavanje); PFS, progression-free survival (preživljavanje bez progresije); QoL, quality of life (kvalitet života); WT, wild type (divlji tip).