

Cílená léčba ovariálního karcinomu

Dne 22. dubna 2021 se uskutečnil webinář nazvaný Cílená léčba ovariálního karcinomu. Webinář byl pořádán společností Farmakon Press, spol. s r.o., ve spolupráci s Onkogynekologickým centrem Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a jeho cílem bylo seznámit účastníky s novinkami a trendy v cílené léčbě pacientek s ovariálním karcinomem se zaměřením na inhibitory PARP. V rámci webináře prezentovali své příspěvky MUDr. Roman Kocián, prof. MUDr. David Cibula, CSc., a MUDr. Filip Frühauf, Ph.D., z Gynekologicko-porodnické kliniky, a prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D., z Ústavu patologie 1. LF UK a VFN v Praze.

Současný standard farmakologické léčby ovariálního karcinomu

První sdělení přednesl MUDr. Kocián, který se zabýval současnou farmakoterapií ovariálního karcinomu. Pokročilý high-grade serózní karcinom ovaria (HGSC) je chronické recidivující onemocnění. Pětileté přežití dosahuje u pacientek ve stadiu III a IV 42 %, resp. 26 %. Významnou součástí terapie je chirurgická léčba. Cílem operačního výkonu (primární cytoredukce, intervalová operace, sekundární cytoredukce) je dosažení nulového pooperačního rezidua (tzv. R0 resekce). Výběr strategie léčby pro konkrétní pacientku – selekce mezi primární cytoredukční operací nebo neoadjuvantní chemoterapií – musí být proveden v rámci multidisciplinárního týmu a ve specializovaném centru se zkušenostmi v léčbě ovariálního karcinomu. Centralizace pacientek s ovariálním karcinomem je plně v souladu s doporučeními Evropské onkogynekologické společnosti (ESGO – European Society of Gynaecological Oncology). Současný standard léčby ovariálního karcinomu je dostupný jako společně doporučené postupy Evropské onkologické a onkogynekologické společnosti (ESMO a ESGO) z roku 2019 a také v 27. aktualizaci Modré knihy České onkologické společnosti z března 2021. Nejen s ohledem na moderní cílenou terapii je nutné opakovaně připomínat, že každá pacientka s epiteliálním ovariálním karcinomem bez ohledu na věk, histotyp a rodinnou anamnézu je indikována k vyšetření germinálních (gBRCA), případně somatických (sBRCA) mutací genů BRCA1 a BRCA2.

V 1. linii léčby je indikována kombinovaná chemoterapie, podává se 6 až 9 cyklů karboplatiny s paklitaxelem. U pacientek podstupujících neoadjuvantní chemoterapii je zapotřebí po 3. (4.) cyklu provést restagingová vyšetření a event. indikovat intervalovou operaci. Intraperitoneální chemoterapie ani hypertermická intraperitoneální chemoterapie není v současnosti standardem léčby v 1. linii.

Ve stadiu FIGO IV a III s ponechaným nádorovým reziduem větším než 1 cm³ je indikováno přidání bevacizumabu, antiangiogenní terapie k chemoterapii, který se dále samostatně aplikuje jako udržovací terapie po dobu maximálně 12 měsíců. Bevacizumab je v našich podmínkách hrazen v kombinaci s chemoterapií a dále jako udržovací terapie v dávce 7,5 mg/kg 1x za 3 týdny. Signifikantní prodloužení přežití bez progresu (PFS) bylo prokázáno ve studiích GOG 218 a ICON 7. Nejdelšího PFS bylo dosaženo ve studii ICON 7 u subpopulace pacientek s vysokým rizikem progresu (inoperabilní st. III–IV, st. III s ponechaným reziduem nádoru po primární cytoredukci). Bevacizumab je možné přidat i k neoadjuvantní chemoterapii, a to za podmínek dodržení bezpečného intervalu aplikace alespoň 4 týdnů před plánovaným operačním výkonem. Může zvýšit pravděpodobnost dosažení kompletní resekce nádoru, jak dokázaly dvě menší studie II. fáze

Významné prodloužení PFS přinesla udržovací terapie inhibitorem PARP olaparibem. V 1. linii má ve formě tablet nyní v ČR od 1. 4. 2021 úhradu u pacientek s nově diagnostikovaným pokročilým karcinomem ovaria a prokázanou germinální nebo somatickou mutací v genech BRCA1/2 a s alespoň částečnou odpovědí na chemoterapii s platinovými deriváty. Udržovací léčba olaparibem v porovnání s placebem vedla ve studii SOLO1 k 70% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí (HR: 0,30).³

U většiny pacientek je diagnostikována recidiva onemocnění do dvou let a většina z nich má léčebný interval delší než 6 (12) měsíců. Lze u nich tedy očekávat další odpověď na platinovou chemoterapii. Naproti tomu platina refrakterní nebo rezistentní onemocnění (10–15 %) má velmi špatnou prognózu s mediánem přežití do 1 roku. Výběr vhodné terapie recidivy závisí na mnoha faktorech – na dosaženém intervalu bez léčby (TFI), biologické povaze nádoru, histologickém typu, počtu předchozích linií chemoterapie, dosažené léčebné odpovědi, toxicitě předchozí terapie a na symptomech a preferencích pacientky.

Je velmi důležité zvážit možnosti operačního řešení solitární recidivy a event. indikovat sekundární cytoredukční operaci. Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících od primární léčby (1. recidiva onemocnění), preferovaným postupem je pak provedení debulkingu v případě progresu po 12 a více měsících. Prospektivní randomizovaná studie III. fáze (AGO DESKTOP III/ENGOT ov20) prokázala přínos sekundárního debulkingu při dosažení nulového pooperačního rezidua. Vhodnými kandidátkami jsou pacientky splňující AGO kritéria (ECOG PS 0–1, R0 resekce při primární operaci, ascites do 500 ml).

U většiny pacientek s recidivou volíme další linii chemoterapie, u nemocných s TFI delším než 6 měsíců kombinovanou chemoterapii s platinovým derivátem. Preferovaným režimem je na základě prospektivních randomizovaných studií III. fáze kombinace CBDCA + pegylovaný liposomální doxorubicin (CALYPSO) + bevacizumab (AGO-OVAR2.21/ENGOT ov-18). U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab (v ČR nemá v této indikaci úhradu.)

Monoterapie neplatinovou chemoterapií je indikována u pacientek s rezistentním onemocněním. Paklitaxel 1x týdně (topotekan, liposomální doxorubicin) v kombinaci s bevacizumabem (10 mg/kg) významně prodloužil dle studie AURELIA interval bez progresse onemocnění (HR: 0,48). Bevacizumab je v této indikaci hrazen do progresse nebo neakceptovatelné toxicity u pacientek, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími liniemi chemoterapie.

Olaparib je v indikaci recidivujícího onemocnění hrazen ve formě kapslí jako udržovací monoterapie ve 2. a vyšší linii u pacientek se zárodečnou nebo somatickou mutací v genech BRCA1/2, které odpověděly (částečně nebo úplně) na chemoterapii s platinovým derivátem. Léčba se zahajuje nejpozději do 8 týdnů od poslední chemoterapie a podává se do progresse onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

Účinnost olaparibu v udržovací léčbě prokázaly studie Study 19 a SOLO2, v obou bylo v rameni s olaparibem pozorováno snížení rizika progresse o 65 %, resp. o 70 % (!). Přínos byl patrný ve Study 19 i pro BRCA nemutovanou populaci.

Recentně byly publikovány výsledky celkového přežití ve studii SOLO2 – došlo k jeho prodloužení o více než rok (51,7 měsíce vs. 38,8 měsíce). Výsledek nebyl statisticky významný ($p = 0,054$),⁶ možnou příčinou je cross-over a další následná léčba v rameni s placebem.

V udržovací léčbě prokázaly účinnost – prodloužily PFS – také další inhibitory PARP, a to bez ohledu na mutační status. Jedná se o niraparib dle výsledků studií PRIMA

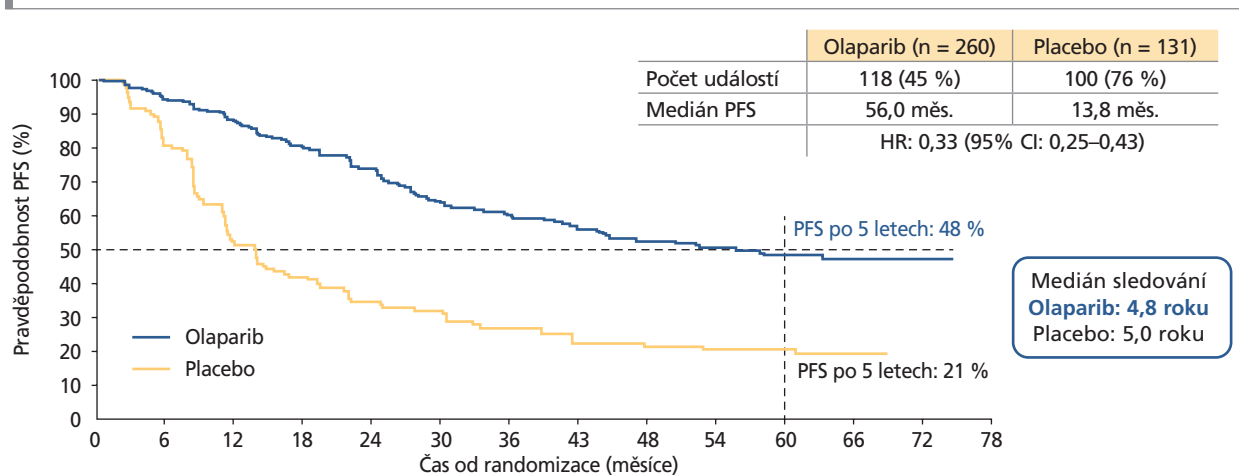
(1. linie) a NOVA (recidivující onemocnění) a o rukaparib dle studie ARIEL3 (recidivující onemocnění).

Ovariální karcinom zahrnuje velmi různorodou skupinu onemocnění s odlišným biologickým chováním, spektrem mutací, s rozdílnou odpovědí na léčbu a s rozdílnou prognózou. Snahou dobře zvolené strategie léčby (operace, chemoterapie, antiangiogenní terapie, inhibitory PARP, imunoterapie) je prodloužení celkového přežití s dobrou kvalitou života. Vždy zvažujeme možné zařazení pacientek do probíhajících klinických studií.

Inhibitory PARP – nejvýraznější zlepšení prognózy od zavedení platiny

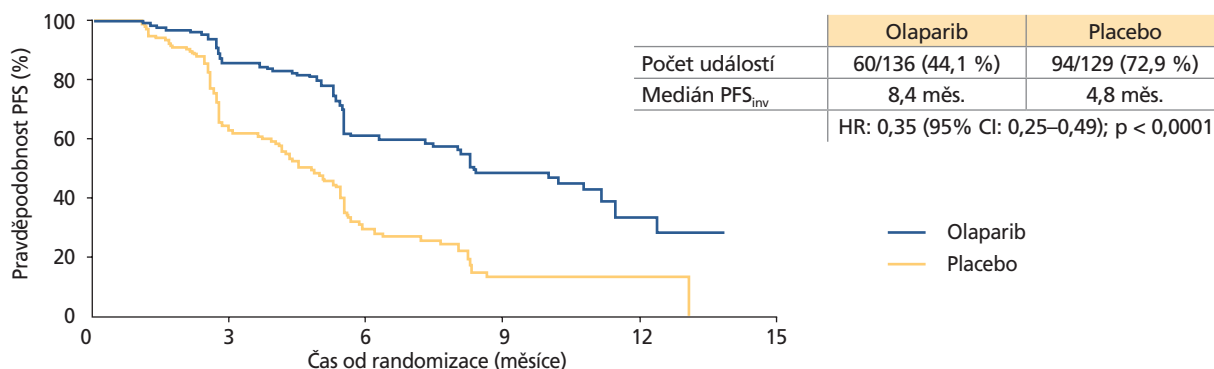
Prof. Cibula se ve svém příspěvku zabýval výsledky léčby inhibitory PARP v 1. a 2. linii léčby. Přínos inhibitorů PARP s ohledem na zlepšení prognózy pacientek s karcinomem ovaria je nesmírný a lze jej srovnat s přínosem platiny. V současné době jsou k dispozici zralá data týkající se PFS při použití tří inhibitorů PARP, a to olaparibu, veliparibu a niraparibu. První studií III. fáze hodnotící udržovací léčbu inhibitorem PARP u pacientek s nově diagnostikovaným pokročilým karcinomem ovaria byla studie SOLO1 s olaparibem. Studie zahrnuje pacientky s pokročilým (st. III–IV) high-grade serózním nebo endometroidním karcinomem s BRCAm, které absolvovaly kompletní cytoredukční výkon a/nebo dosáhly alespoň částečné odpovědi na prvoliniovou CHT založenou na platině. Udržovací léčba olaparibem v porovnání s placebem byla spojena se významným prodloužením PFS a po třech letech bylo bez progresse 60 % vs. 27 % pacientek (HR: 0,30; 95% CI: 0,23–0,41; $p < 0,001$).³ Aktualizované výsledky po 5 letech sledování potvrdily přínos olaparibu – četnost PFS činila 48 % vs. 21 % (HR: 0,33; 95% CI: 0,25–0,43) (obrázek 1).⁷ Prodloužení PFS při léčbě olaparibem bylo pozorováno bez ohledu na načasování chirurgického výkonu (primární cytoredukční výkon: HR 0,31, intervalový výkon: HR 0,37), y-

obrázek 1 SOLO1: Po 5 letech sledování přetrvával významný přínos udržovací léčby olaparibem stran PFS i přes ukončení léčby (Podle 7)



obrázek 2 Study 19: Primární sledovaný ukazatel: signifikantní prodloužení PFS při léčbě olaparibem v porovnání s placebem (Podle 11 a 17)

V celkové populaci snížila udržovací léčba olaparibem riziko progresse onemocnění nebo úmrtí hodnocené zkoušejícím o 65 % ve srovnání s placebem.



sledek chirurgického výkonu (bez reziduálního onemocnění: HR 0,33; s reziduálním onemocněním: HR 0,44) či typ dosažené léčebné odpovědi (kompletní odpověď: HR 0,34; částečná odpověď: HR 0,31).⁸ Léčba olaparibem byla dobře snášena, jejími nejčastějšími nežádoucími účinky (NÚ) byly gastrointestinální obtíže a únava, z hematologických NÚ pak anemie a neutropenie. Nežádoucí účinky byly obvykle pouze mírné či středně těžké a jen zřídka vedly k ukončení či přerušení léčby.³ O dobré snášenlivosti terapie olaparibem svědčí i fakt, že kvalita života pacientek byla po celou dobu v obou léčebných ramenech podobná.

Dalším významným klinickým hodnocením byla studie PRIMA s niraparibem. Na rozdíl od studie SOLO1 byly do studie PRIMA zařazeny i pacientky bez mutace BRCA (BRCAwt) a hojněji byly zastoupeny nemocné s vyšším rizikem (st. IV nebo přítomnost reziduálního onemocnění po operaci, dosažení částečné odpovědi po prvoliniové CHT). Pacientky byly rozděleny na tři kohorty – s mutací BRCA a deficiencí homologní rekombinace (HRD), bez mutace BRCA, ale s HRD (až 20 % pacientek) a bez HRD. Přínos niraparibu z hlediska prodloužení PFS byl přitom pozorován nejen u nemocných s BRCAm a HRD (HR: 0,40), ale i u pacientek s BRCAwt a HRD (HR: 0,50), a dokonce i u nemocných bez HRD (HR: 0,68).⁹

Studie PAOLA-1 s olaparibem měla podobný design jako studie SOLO1, zařazeny však mohly být i pacientky bez mutace BRCA (přibližně 50 % pacientek mělo HRD, přičemž téměř 20 % bylo BRCAwt) a olaparib byl v rámci udržovací léčby kombinován s bevacizumabem. U nemocných s HRD bylo v rameni s olaparibem zaznamenáno signifikantní prodloužení PFS a snížení rizika úmrtí či progresse o 67 % v porovnání s placebem (HR: 0,33; 95% CI: 0,25–0,45). Prodloužení PFS bylo, podobně jako ve studii PRIMA, dokumentováno rovněž u pacientek bez mutace BRCA, ale s HRD (HR: 0,43). Naproti tomu u nemocných bez HRD nebyl prokázán rozdíl stran PFS (HR: 0,92).¹⁰ Větší absolutní přínos z přidání olaparibu k bevacizumabu měly pacientky s nižším rizikem (st. III, primární cytoredukční

výkon bez reziduální nemoci). Toxicita léčby byla podobná jako ve studii SOLO1 s výjimkou vyššího výskytu hypertenze v důsledku přidání bevacizumabu. Kvalita života pacientek byla v obou léčebných ramenech opět srovnatelná.¹⁰

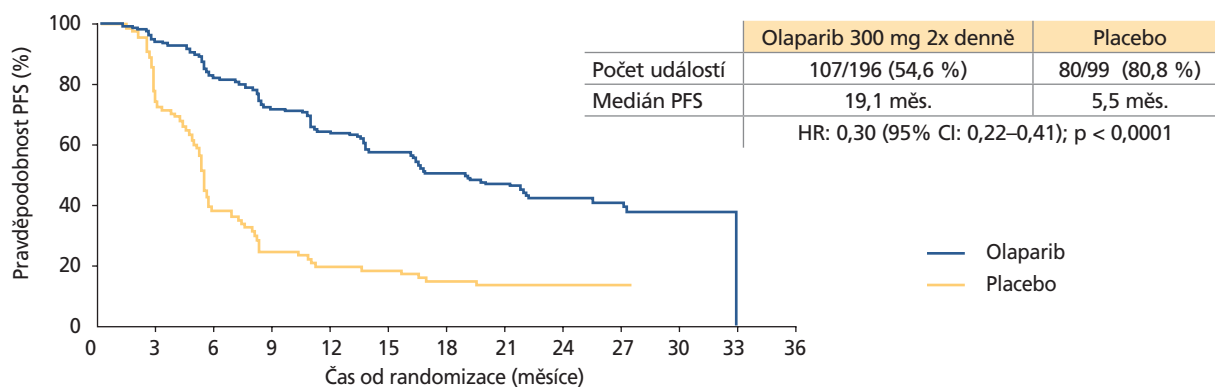
Jak připomněl prof. Cibula, pro terapii recidivujícího karcinomu ovaria platí, že čím delší je interval bez progresse od předchozího podání platinového derivátu (PFI), tím je následná odpověď na „re-challenge“ platinou lepší, přičemž za hranici se považuje interval 6 měsíců. Nicméně řada studií prokázala, že i u pacientek s PFI < 6 měsíců lze pomocí CHT založené na platině ve 40–60 % případů dosáhnout léčebné odpovědi. Další zlepšení výsledků nemocných přináší udržovací terapie inhibitory PARP.

Do klinického hodnocení s označením Study 19 (jednalo se o vůbec první studii hodnotící inhibitor PARP v udržovací léčbě) byly zařazeny pacientky s recidivujícím platinosenzitivním (PFI ≥ 6 měsíců) HGSC předléčené nejméně dvěma liniemi léčby, s objektivní odpovědí na poslední terapii, bez ohledu na stav BRCA. V celém souboru studie bylo zjištěno vysoce signifikantní prodloužení PFS v rameni s olaparibem (HR: 0,35; 95% CI: 0,25–0,49; p < 0,0001) (obrázek 2), které bylo ještě výraznější u nemocných s BRCAm (HR: 0,18; 95% CI: 0,10–0,31; p < 0,0001). U pacientek s BRCAwt pak bylo dokumentováno snížení rizika progresse nebo úmrtí o 46 % (HR: 0,54; 95% CI: 0,34–0,85; p = 0,0075).¹¹ Na tuto studii navázala podobně uspořádaná studie III. fáze SOLO2, které se mohly zúčastnit pouze pacientky s BRCAm. Přínos udržovací léčby olaparibem s ohledem na PFS byl podobný jako ve studii SOLO1 či Study 19 s hodnotou HR 0,30 (95% CI: 0,22–0,41; p < 0,0001) (obrázek 3), mimoto bylo zaznamenáno také nesignifikantní prodloužení OS (viz výše). Pokud byly z analýzy OS vyloučeny pacientky z placebového ramene, které byly převedeny na olaparib (38 %), byl rozdíl v OS mezi rameny výraznější (51,7 vs. 35,4 měsíce; HR: 0,56; 95% CI: 0,35–0,97).¹²

Olaparib je od roku 2018 (ve formě kapslí) hrazen v udržovací terapii pacientek s recidivujícím ovariálním

obrázek 3 SOLO2: Udržovací léčba olaparibem signifikantně prodloužila PFS hodnocené investigátory v porovnání s placebem (Podle 17 a 18)

Riziko progresse nebo úmrtí během studie bylo u pacientů užívajících olaparib sníženo o 70 %.



Tyto výsledky potvrzují výsledky Studie 19 a poskytují další důkazy pro použití olaparibu u relabujícího, k platině senzitivního high-grade serózního karcinomu ovaria

karcinomem s mutací BRCA. Od dubna 2021 je (ve formě tablet) hrazen rovněž v udržovací léčbě pacientek s pokročilým (st. III a IV dle FIGO) high-grade epitelovým karcinomem vaječníku s mutací BRCA, které dosáhly (kompletní nebo částečné) odpovědi po 1. linii CHT na bázi platiny. Léčba olaparibem musí být nasazena do 8 týdnů od ukončení CHT a podává se obvykle po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění.

Imunoterapie v léčbě karcinomu ovaria

Dr. Frúhauf se věnoval využití imunoterapie u karcinomu ovaria. Z imunoterapeutik jsou v léčbě karcinomu ovaria v současné době zkoušeny monoklonální protilátky vázající se na receptor lokalizovaný na cytotoxickém T-lymfocyту (PD-1) nebo na jeho ligand exprimovaný nádorovou buňkou (PD-L1), jejichž působením dochází k odblokování protinádorové imunitní odpovědi. Tyto tzv. checkpoint inhibitory vykazují synergický účinek s chemoterapií (zvýšení imunogenity nádoru a aktivace nádorově specifických T-lymfocytů), s antiangiogenní léčbou bevacizumabem (blokáda VEGF, který má imunosupresivní účinek) i s inhibitory PARP.

V 1. linii léčby, tj. u pacientek s nově diagnostikovaným pokročilým karcinomem ovaria, proběhlo (resp. stále probíhá) několik klinických studií, ve kterých jsou anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, dostarlimab) či anti-PD-L1 protilátky (avelumab, atezolizumab, durvalumab) podávány v kombinaci s CHT (paklitaxel + karboplatina) ± bevacizumabem, popřípadě s inhibitory PARP. Ve studii JAVELIN Ovarian 100 byly pacientky randomizovány k CHT s následným sledováním, k CHT s udržovací léčbou avelumabem, nebo k CHT v kombinaci s avelumabem s udržovací léčbou avelumabem. Přidání avelumabu ovšem nevedlo k prodloužení PFS a studie byla vzhledem k negativnímu výsledku předčasně ukončena. Ve studii IMAGYN-050 byl porovná-

ván režim CHT ± bevacizumab v kombinaci s atezolizumabem oproti stejnému režimu v kombinaci s placebem. Předběžné výsledky analýzy PFS byly v obou ramenech studie podobné, a to jak v celém souboru (HR: 0,92), tak v podskupině nemocných s pozitivitou exprese PD-L1 (HR: 0,80). Podobné výsledky byly zaznamenány i s ohledem na OS (HR: 0,96, resp. HR: 0,98). Výskyt NÚ byl v obou léčebných ramenech srovnatelný, léčba s atezolizumabem byla navíc provázena většinou dobře zvladatelnými imunitně podmíněnými NÚ (zejména hypothyreóza, méně často hyperthyreóza a kožní reakce).¹³ Mezi studie, na jejichž první výsledky dosud čekáme, patří studie DUO-O (režim CHT ± bevacizumab + durvalumab + olaparib), studie FIRST (režim CHT ± bevacizumab + dostarlimab + niraparib), studie ATHENA (režim CHT ± bevacizumab + nivolumab + rucaparib) a studie KEYLYNK-001 (režim CHT ± bevacizumab + pembrolizumab + olaparib).

Ve vyšších liniích léčby, u pacientek s recidivujícím, platinarezistentním či -refrakterním onemocněním, proběhly studie s anti-PD-L1 protilátkami JAVELIN Ovarian 200 a NINJA. Ve studii JAVELIN Ovarian 200 bylo 550 nemocných randomizováno k imunoterapii avelumabem, k léčbě kombinací avelumabu a PLD (Caelyx), nebo k podávání samotného PLD. Avelumab v monoterapii ani v kombinaci s PLD nevedl k signifikantnímu prodloužení PFS ani OS; největší přínos z léčby byl pozorován ve skupině pacientek s pozitivitou exprese PD-L1. Studie NINJA pak zařadila pacientky k monoterapii nivolumabem, nebo k léčbě gemcitabinem či PLD. Ani v této studii nebylo pozorováno zlepšení PFS či OS v rameni s imunoterapií, nicméně u pacientek s léčebnou odpovědí byl medián trvání odpovědi signifikantně delší při terapii nivolumabem v porovnání s CHT (18,7 měsíce vs. 7,4 měsíce). Nivolumab byl favorizován také z hlediska toxicity, kdy výskyt NÚ jakéhokoliv stupně (62 % vs. 98 %) i NÚ stupně 3–4 (22 % vs. 68 %) byl výrazně nižší při léčbě nivolumabem než v rameni s CHT.¹⁴

Závěrem dr. Frühauf shrnul, že dosavadní klinické studie s monoterapií anti-PD-L1 či anti-PD-1 protilátkami u pacientek s ovariálním karcinomem nepřinesly výraznější zlepšení výsledků v porovnání se standardní chemoterapií. Potenciálně slibně se jeví především využití imunoterapie v udržovací léčbě 1. linie. Je nutné vyčkat na výsledky aktuálně probíhajících klinických studií, které odpovědí na otázku, zda kombinace imunoterapie s inhibitory PARP může ještě dále zlepšit prognózu pacientek s ovariálním karcinomem. První vlašťovkou je pembrolizumab, který úřad FDA v roce 2020 schválil k léčbě nemocných s neresekovatelnými solidními nádory s vysokou mutační náloží, pro něž neexistují jiné možnosti léčby – do této skupiny mohou vzácně spadat i některé pacientky s ovariálním karcinomem.

Výhled vývoje farmakologické léčby ovariálního karcinomu

Nad současností a blížkou budoucností léčby ovariálního karcinomu se zamyslel prof. Cibula. Profesor Cibula připomněl, že incidence ovariálního karcinomu v ČR v posledních 15 letech klesá a mírně se snižuje také jeho mortalita. Příčiny poklesu incidence mohou spočívat v rozšířeném užívání hormonální antikoncepce, dostupnosti genetického testování a profylaktické adnexektomie/salpingektomie či provádění oportunního screeningu (pomocí sonografického vyšetření ambulantními gynekology). Prognóza pacientek však nadále zůstává špatná.

Významným milníkem bylo zavedení inhibitorů PARP, které je možné použít již v 1. linii léčby u pacientek s HGSC a BRCAm (léčba olaparibem je hrazena od 1. 4. 2021). Z této terapie mohou mít výrazný prospěch i pacientky s BRCAwt, u nichž je prokázán deficit homologní rekombinace (jedná se o zhruba 20 % nemocných s HGSC). Zatím však není k dispozici žádný validní akademický test na průkaz HRD a v této indikaci nebyla stanovena úhrada, což možnost podání inhibitorů PARP zatím vylučuje. Podobně není v současné době možné pacientkám nabídnout ani kombinaci inhibitoru PARP s bevacizumabem.

Co se týká léčby recidivujícího onemocnění, ve studii AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20 byl prokázán významný přínos sekundárního cytoredukčního výkonu u pacientek, u nichž bylo dosaženo kompletní resekce – chirurgická léčba má tedy i u recidivujícího onemocnění význam, nezbytný je však pečlivý výběr pacientek (kritéria AGO). Dále je třeba zvažovat podání platinového derivátu, a to i v případě, že je PFI kratší než 6 měsíců; tato léčba nemá své opodstatnění jen u skupiny pacientek s platina-rezistentním onemocněním (progrese na platině, časná symptomatická recidiva, nesnášenlivost platiny). Inhibitory PARP je v ČR možné podat výhradně u nemocných s platina-senzitivním onemocněním a s BRCAm (přestože by léčba jistě byla přínosná i u pacientek s BRCAwt) a bevacizumab lze použít jen u podskupiny nemocných, které jsou rezistentní/refrakterní k terapii platinovými deriváty.

V České republice probíhají klinické studie, v rámci kterých je nemocným umožněna inovativní léčba. Ze studií

ENGOT jsou to dvě studie u pacientek s recidivujícím platina-rezistentním ovariálním karcinomem (ENGOT-ov50/Innovate a ENGOT-ov55/Mirasol) a tři studie v 1. linii léčby (ENGOT-ov43, ENGOT-ov45/ATHENA a ENGOT-ov44/FIRST), v nichž je kombinována imunoterapie a léčba inhibitory PARP (viz výše).

Vyšetřování poruch homologní rekombinace u karcinomu ovaria

Poslední přednášející, prof. Dunder, se ve své prezentaci věnoval testování HRD. Poruchy homologní rekombinace jsou přítomny asi u 40–50 % pacientek s karcinomem ovaria; 25–30 % případů vzniká na podkladě (germinální či somatické) mutace genů BRCA, zbylá část v důsledku celé palety jiných genetických změn. Obecně jsou za vznik HRD zodpovědné mutace (BRCA či dalších genů) nebo epigenetické modifikace (metylace promotoru BRCA1 či epigenetické modifikace dalších genů). V současné době jsou všechny pacientky s karcinomem ovaria vyšetřovány klinickým genetikem na přítomnost germinálních mutací. Jak prof. Dunder zdůraznil, testování somatických mutací v žádném případě nenahrazuje vyšetření germinálních mutací a pacientky, které takto nebyly vyšetřeny, je zapotřebí bez ohledu na výsledek testování somatických mutací referovat k vyšetření germinálních mutací. Možnosti vyšetřování HRD zahrnují testování germinálních a somatických mutací genů účastnících se procesu homologní rekombinace, testování epigenetických změn a testování genomické instability sekundární k HRD (ztráta heterozygoty [LOH], telomerová alelická imbalance [TAI], rozsáhlé přestavby [LST]). Nevýhodou funkčních testů je, že nejsou schopny detekovat reverzi HRD (reverzní mutace BRCA1/2, tj. sekundární mutace, které navrací funkci genu) – kumulativní defekty nádorového genomu související s původní HRD nejsou reverzibilní a jsou častou příčinou rezistence na léčbu (u 20–25 % pacientek). K testování se využívají jednak tzv. „genomic scarring“ eseje, které vyšetřují aberace související s HRD na úrovni genomu – mezi ně patří myChoice HRD test (posuzující LOH, TAI a LST) či CDxBRCA LOH test, které se provádějí centrálně, a Amoy Focus panel HRD, jenž detekuje mutace BRCA1/2, stanovuje skóre HRD a je možno jej provádět i lokálně. Dále se používají HRDetect testy, které hodnotí data získaná rozsáhlými analýzami genomických alterací a mají vysokou senzitivitu v detekci HRD; další, spíše experimentální možností je pak kombinované testování mutačního stavu genů zapojených v homologní rekombinaci s imunohistochemickým vyšetřením exprese RAD51.¹⁵

Ve studii PAOLA-1 činil výskyt mutací BRCA 29 %, HRD však byla přítomna téměř u 50 % pacientek. Přínos olaparibu byl přítom prokázán jak u pacientek s mutací BRCA, tak u nemocných bez mutace BRCA, ale s HRD (viz výše). Pujade-Lauraine et al. provedli opětovnou analýzu pacientek ze studie PAOLA-1, která byla zaměřena na možnost testování genů účastnících se homologní rekombinace nad rámec BRCA1 – za tímto účelem bylo vytvořeno šest pane-

lů genů (tři zkušební panely a tři panely genů použité již v předchozích studiích). Analýza však neprokázala překryv mezi poruchami na úrovni HR a genomickou instabilitou (tj. funkčními testy) a mutace genů účastnících se homologických rekombinací (jiných než BRCA) nezávisle na daném panelu nebyly prediktivní z hlediska zlepšení přežití při terapii olaparibem.¹⁶ Analýza tak nesplnila původní očekávání a v současné době se zdá, že praktický význam molekulárního testování s analýzou více genů je limitovaný; bližší informace ohledně jeho možného využití (i stran predikce účinnosti inhibitorů PARP) snad přinesou s ohledem na konkrétní jednotlivé geny další analýzy.

Rutinní testování somatických mutací BRCA1/2 u pacientek s karcinomem ovaria v ČR probíhá od roku 2018, od roku 2020 je možné i u nemocných s karcinomem

pankreatu. Na pracovišti prof. Dundra byly v roce 2018 provedeny 2 testy, v roce 2019 již 42 testů a v roce 2020 celkem 60 testů. Z těchto 60 testů bylo 10 neúspěšných (zejména kvůli malému množství nádorové tkáně), v 9 případech byla nalezena mutace (6x BRCA1, 1x BRCA2 a 2x velké přestavby detekované metodou MLPA). Průměrná doba odezvy byla 14 pracovních dnů, což je zcela v souladu s mezinárodními doporučeními. Prof. Dundra uzavřel, že po technické stránce jsou obecné principy vyšetřování HRD nad rámec mutací genu BRCA1/2 vyřešené, složitá však bude jejich implementace do praxe, vzhledem k tomu, že dosavadní výsledky testování (analýza studie PAOLA-1, viz výše) jsou limitované a nepřesvědčivé a nutné bude dosažení konsenzu, který test či testy k rozšířenému HRD testování použít.

Literatura

- 1 Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473–83.
- 2 Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al.; ICON7 investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–96.
- 3 Moore KN, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505.
- 4 Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302–8.
- 5 Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al.; AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18 investigators. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:699–709.
- 6 Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;S1470–2045(21)00073-5.
- 7 Banerjee S, Moore KN, 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. 2020 ESMO Virtual Congress; abstract 811MO.
- 8 DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3528–37.
- 9 González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al.; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 investigators. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391–402.
- 10 Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. 2018 ESMO Congress; abstract 3955.
- 11 Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61.
- 12 Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. 2020 ASCO Virtual Meeting; abstract 6002.
- 13 Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo (pbo)-controlled randomised phase III trial of bevacizumab (bev)-containing therapy +/- atezolizumab (atezo) for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer (OC). 2020 ESMO Virtual Congress; abstract LBA31.
- 14 Omatsu K, Hamanishi J, Katsumata N, et al. Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant (advanced or recurrent) ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA trial). 2020 ESMO Virtual Congress; abstract 8070.
- 15 da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, Miranda VC, et al. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73(Suppl 1):e450s.
- 16 Pujade-Lauraine E. Homologous recombination repair mutation gene panels (excluding BRCA) are not predictive of maintenance olaparib plus bevacizumab efficacy in the first-line PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. 2021 SGO Virtual Meeting.
- 17 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.
- 18 Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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.