

OKVARA HOMOLOGNE REKOMBINACIJE (HRD) – BIOMARKER ZA ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Erik Škof

Povzetek

Rak jajčnikov je ginekološki rak z najslabšo prognozo. Že več deset let je 5-letno preživetje le okoli 40%. Do leta 2019 nismo imeli biomarkerja, ki bi usmerjal sistemsko zdravljenje bolezni. Vse bolnice so bile zdravljene enako. Od leta 2019 dalje smo pričeli v primarnem zdravljenju napredovale bolezni uporabljati zaviralce PARP, ki so se izkazali za zelo učinkovite v primeru okvare homologne rekombinacije. Naše izkušnje z zdravljenjem z zaviralci PARP so dobre. Zaenkrat je čas zdravljenja z zaviralci PARP v Sloveniji prekratek, da bi imeli podatek o 5-letnem preživetju. Le upamo lahko, da bo preživetje vsaj približno tako dobro kot v kliničnih raziskavah.

Ključne besede: okvara homologne rekombinacije, HRD, mutacija genov BRCA1/2, zaviralci PARP, olaparib, niraparib

Rak jajčnikov je ginekološki rak z najslabšo prognozo. Kljub agresivnem zdravljenju z operacijo in sistemskim zdravljenjem se bolezen pogosto ponovi. Že več deset let je 5-letno preživetje le okoli 40%. Do leta 2019 nismo imeli biomarkerja, ki bi usmerjal sistemsko zdravljenje bolezni.

Vse bolnice so bile zdravljene enako – v sklopu sistemskega zdravljenja so v primeru napredovale bolezni (stadij III/IV) poleg kemoterapije prejemale vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom. Z uporabo zaviralcev PARP (poli-ADP-riboza-polimeraza) v primarnem zdravljenju bolezni je postala okvara homologne rekombinacije (HRD) biomarker za zdravljenje raka jajčnikov.

Homologna rekombinacija je popravljalni mehanizem DNA, ki je pogosto okvarjen pri raku jajčnikov (pri cca 50% bolnic). V primeru okvare homologne rekombinacije (HRD) govorimo o HRD-pozitivnemu raku jajčnikov. Najpogostejši vzrok za HRD je mutacija v genih *BRCA1/2* (cca 50%), obstajajo pa tudi drugi razlogi (metilacija promotorja *BRCA1/2*, mutacija genov *BRIP1*, *RAD51C*, itd.).

Zdravilo olaparib je prvi zaviralec PARP, ki se je izkazal za učinkovitega v primarnem zdravljenju napredovale bolezni, v primeru, da gre za HRD kot posledica mutacije v genih *BRCA1/2* (zarodna ali somatska). Raziskava SOLO-1 je pokazala, da so imele bolnice z napredovalim *BRCA1/2* mutiranim rakom jajčnikov, ki so prejemale vzdrževalno zdravljenje z olaparibom, 5-letno preživetje 73% (7-letno preživetje 67%), kar je izrazito boljše kot kadarkoli prej pri zdravljenju te bolezni. Zdravilo niraparib se je izkazalo za učinkovitega v primarnem zdravljenju v primeru HRD-pozitivnega raka ne glede na prisotnost mutacije v genih *BRCA1/2*. Glavna slabost raziskav SOLO-1 in PRIMA je v tem, da so v kontrolni roki bolnice prejemale placebo in ne bevacizumab, ki je sicer takrat predstavljal standardno zdravljenje.

V raziskavi PAOLA-1 so bolnice prejemale v vzdrževalnem zdravljenju kombinacijo olapariba in bevacizumaba, kar je bilo primerjano z bevacizumabom v monoterapiji. Raziskava je pokazala izrazito dobrobit kombinacije olapariba in bevacizumaba pri bolnicah s HRD v primerjavi z bevacizumabom v monoterapiji (5-letno preživetje 65% proti 48%), zato je bila kombinacija olapariba in bevacizumaba odobrena za zdravljenje HRD pozitivnega raka jajčnikov.

Z uporabo zaviralcev PARP je postala okvara homologne rekombinacije (HRD) biomarker za zdravljenje raka jajčnikov.

V Sloveniji imamo na voljo zdravilo olaparib od leta 2019 in niraparib od leta 2021. Od leta 2023 uporabljamo tudi kombinacijo olapariba in bevacizumaba.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana smo leta 2019 pričeli z določanjem mutacije v genih *BRCA1/2* iz tumorja (in krvi) za namen zdravljenja kot del standardnega postopka ob postavitvi diagnoze. Od 2023 določamo tudi status HRD že ob diagnozi.

Naše izkušnje z obema zaviralcema PARP (olaparib, niraparib) pri zdravljenju raka jajčnikov so dobre. Zaenkrat je čas od pričetka uporabe zaviralcev PARP v prvi liniji v Sloveniji prekratek, zato še nimamo podatka o 5-letnem preživetju bolnic, zdravljenih z olaparibom in niraparibom v prvi liniji napredovale bolezni. Le upamo lahko, da bo preživetje vsaj približno tako dobro kot v kliničnih raziskavah SOLO-1, PRIMA in PAOLA-1 .

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana. Onkološki inštitut Ljubljana.
2. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):609-617. doi: 10.1200/JCO.22.01549.
3. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol*. 2024 Nov;35(11):981-992. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241.
4. Ray-Coquard, I, [Leary](#) A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 8, 681 – 692. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>.