



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

PARP:n estäjät mullistavat munasarjasyövän hoidon : hoidosta eniten hyötyvät voidaan tunnistaa geneettisen testauksen avulla

Färkkilä, Anniina

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
2021

Färkkilä, A, Lassus, H & Loukovaara, M 2021, 'PARP:n estäjät mullistavat munasarjasyövän hoidon : hoidosta eniten hyötyvät voidaan tunnistaa geneettisen testauksen avulla', Duodecim, Vuosikerta. 137, Nro 21, Sivut 2228-2230. <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16501.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/351180>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Anniina Färkkilä, Heini Lassus ja Mikko Loukovaara

Hoidosta eniten hyötyvät voidaan tunnistaa geneettisen testauksen avulla

PARP:n estäjät mullistavat munasarjasyövän hoidon

Munasarjasyöpään sairastuu Suomessa vuosittain noin 550 naista. Sen yleisin alatyyppe on huonosti erilaistunut seroosi karsinooma, jonka ominaispiirre on varhainen metastasointi vatsaontelossa. Näistä kasvaimista valtaosa (70–80 %) todetaan pitkälle edenneessä vaiheessa.

Munasarjasyövän ensilinjan standardihoidon muodostavat leikkaus, jonka tavoitteena on näkyvien kasvainmuutosten täydellinen poisto, sekä platinapohjaisten solunsalpaajien ja paklitakselin yhdistelmähoito. Solunsalpaajahoidon voidaan yhdistää bevasitsumabi, verisuonikasvutekijän vasta-aine. Sen käyttöaiheeksi on Suomessa vakiintunut suuren riskin epiteliaalinen munasarjasyöpä, jossa vatsaonteloon on jäänyt leikkauksessa merkittävä määrä jäännöskasvainta tai tauti on metastasoinut vatsaontelon parenkymielimiin tai vatsaontelon ulkopuolelle (levinneisyysaste IV).

Vaikka munasarjasyövän ennuste on modernien hoitojen ansiosta parantunut, on pitkälle edenneen (levinneisyysaste III tai IV) taudin ennuste edelleen valitettavan huono (1). Viiden vuoden elossaolo-osuus on näiden syöpien osalta selvästi alle 50 %.

Huonosti erilaistunut seroosi munasarjasyöpä saa nykykäsityksen mukaan useimmiten alkunsa munanjohtimen epiteelisoluista. Niissä syntyy ensin TP53-geenin mutaatio, joka johtaa etenevään perimän epävakauteen ja syövän kehittymiseen. On arvioitu, että yli puolessa huonosti erilaistuneista seroosista munasarja-

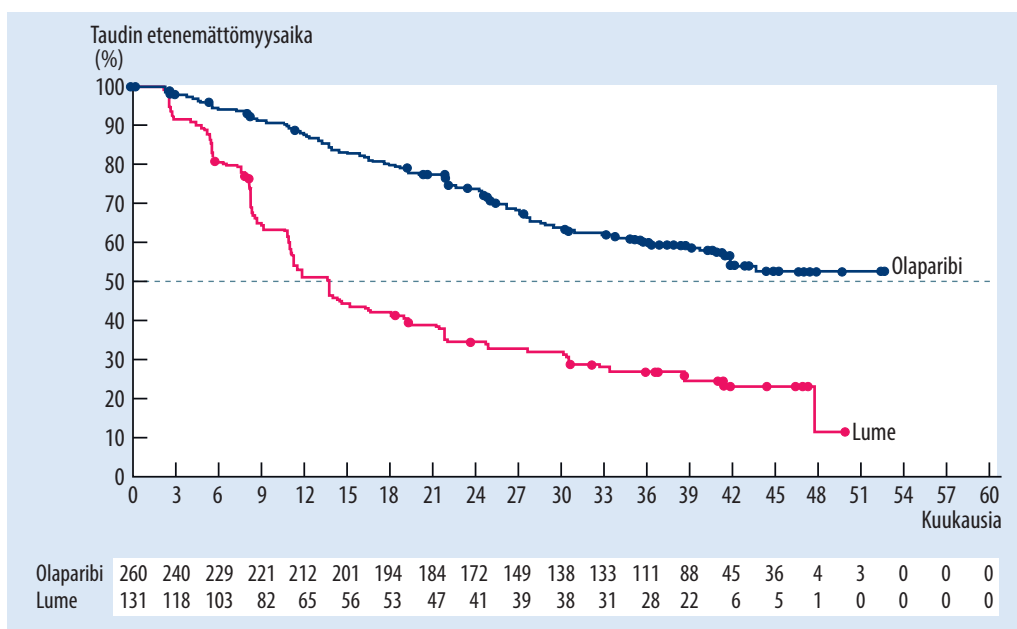
syöivistä on geenivirheitä, jotka johtavat DNA:n kaksoisjuosteita korjaavan homologisen rekombinaation toimintahäiriöön (homologous recombination deficiency, HRD) (2).

Kasvunrajoitegeenit BRCA1 ja BRCA2 ovat homologisen rekombinaation toiminnassa keskeisiä. Niiden mutaatiot ovat syy tämän mekanismin häiriöihin 15–20 %:ssa huonosti erilaistuneista seroosista munasarjasyöivistä. Yli kolmasosassa HRD:n syynä on kuitenkin muu geneettinen tai epigeneettinen muutos.

Polyadenosiinidifosfaattiriboosipolymeraasi (PARP) on entsyymi, jonka keskeisenä toimintamekanismina on korjata DNA:n yksöisketjun katkoksia. PARP:n estäminen johtaa DNA:n yksöisketjun katkoksiin, replikaatiohäiriöön ja kaksoiskierteen vaurioon. Jo 2000-luvun alussa huomattiin, että PARP:n estäminen johtaa kohdennetusti sellaisten solujen kuolemaan, joissa on homologisen rekombinaation toimintahäiriö eli HRD (3). Tämän geneettisesti kohdennetun lääkeherkkyyden tunnistaminen on johtanut viime vuosina läpimurtoon munasarjasyövän hoidossa, kun useissa ensimmäisen ja toisen vaiheen lääketutkimuksissa on todettu PARP:n estäjien parantavan potilaiden ennustetta.

Suomessa on myönnetty myyntilupa kahdelle PARP:n estäjälle, niraparibille ja olaparibille. Molempien lääkkeiden tehoa tutkittiin ensin uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän ylläpito-hoidossa solunsalpaajahoidon jälkeen (4–6). Nämä lääkkeet tehosivat parhaiten, kun

Näyttö PARP:n estäjien hyödyistä munasarjasyövän hoidossa on vahva



KUVA. SOLO1-tutkimuksessa ensilinjan olaparibiylläpitohoito leikkaushoidon ja platinapohjaisen liittämissä hoidon jälkeen pidensi edennyttä seroosia munasarjasyöpää sairastavien potilaiden, joiden kasvaimessa tai ituradassa oli todettu *BRCA1/2* mutaatio, taudin etenemättömyysaika huomattavasti (8).

potilailla oli ituradan (perinnöllinen) *BRCA1*-tai *BRCA2*-mutaatio tai muusta syystä johtuva kasvaimen homologisen rekombinaation puutos.

Niraparibi pidensi *BRCA*-mutaation kantajien syövän etenemättömyysajan mediaania yli vuodella lumelääkkeeseen verrattuna (21 vs 5,5 kk). Mediaaniaikojen ero oli vain kolme kuukautta (6,8 vs 3,8 kk), jos homologisen rekombinaation puutosta ei todettu (4). Olaparibin osalta tulos oli samankaltainen, ja sen on sittemmin todettu pidentävän myös kokonaiselossaoloajan mediaania noin 13 kuukaudella (6,7). Geneettisesti valikoimattomassa aineistossa olaparibi pidensi syövän etenemättömyysajan mediaania selvästi vähemmän, noin kolme kuukautta (8,4 vs 4,8 kk) (4).

Myöhemmin on tutkittu PARP:n estäjien tehoa pitkälle edenneen munasarjasyövän ensilinjan ylläpito-hoidossa. SOLO1-tutkimuksessa selvitettiin olaparibin tehoa munasarjasyöpään, johon liittyy *BRCA1/2*-mutaatio (8). Lähes kaikilla potilailla kyseessä oli ituradan mutaatio. Tulokset ovat olleet mullistavia: uusimpien seurantatietojen mukaan puolella olaparibia saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt 56

kuukauden kuluttua, kun lumelääkeryhmän potilaiden etenemättömyysajan mediaani oli 13,8 kuukautta (KUVA) (9).

Syksyllä 2019 julkaistiin ensimmäiset tulokset geneettisesti valikoimattoman levinneisyysasteen III ja IV munasarjasyövän ensilinjan ylläpito-hoidosta. Sekä niraparibi että olaparibi pidensivät tässä asetelmassa taudin etenemättömyysajan mediaania noin puoli vuotta (10,11). On huomattavaa, että perimän epävakautta mittaavalla HRD-testillä tunnistettiin potilaat, jotka hyötyivät PARP:n estäjästä eniten. Tällöin PARP:n estäjät pidensivät syövän etenemättömyysaika 1–1,5 vuotta, jos kasvaimen HRD-testitulokset olivat poikkeavat.

Munasarjasyövän geneettisen profiilin vaikutus PARP:n estäjien tehoon puoltaa HRD-testauksen hyödyntämistä potilaiden hoidon suunnittelussa. Kohdennettua hoitoa puoltaa sekin, että laskelmien mukaan PARP:n estäjät eivät ole kustannustehokkaita valikoimattomassa potilasaineistossa (12).

Turvautuminen kaupalliseen Euroopan ulkopuoliseen, alun perin rintasyöpänäyhteissä kehitettyyn HRD-testiin ei vaikuta mielekkäältä. Tavoitteena tulee olla HRD-testauksen

optimointi ja järjestäminen suomalaisen tai yhteispohjoismaisen kehitystyön tuloksena. Myös ESMO:n (European Society for Medical Oncology) konsensusartikkelin mukaan HRD-testausta on syytä edelleen kehittää kliinistä käyttöä varten (13).

Näyttö PARP:n estäjien hyödyistä munasarjasyövän hoidossa on vahva, vaikka koko-

naiskuolleisuutta koskevat tulokset ensilinjan hoidosta vielä osin puuttuvatkin. PARP:n estäjät vakiinnuttavat asemaansa suomalaistenkin munasarjasyöpää sairastavien naisten hoidossa. PARP:n estäjähoitoa voitaneen tulevaisuudessa tarjota geneettisen testauksen perusteella ensisijaisesti potilaille, joiden tiedetään siitä eniten hyötyvän. ■



ANNIINA FÄRKKILÄ, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, osastonlääkäri
Systeemionkologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Naistentaudit ja synnytykset, HUS
Twitter: @afarkkila

HEINI LASSUS, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri ja gynekologisen onkologian erityispätevyys, osastonlääkäri
Naistentaudit ja synnytykset, HUS

MIKKO LOUKOVAARA, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri ja gynekologisen onkologian erityispätevyys, osastonylilääkäri
Naistentaudit ja synnytykset, HUS

SIDONNAISUDET

Anniina Färkkilä: Apuraha (Astra Zeneca), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, GSK, Ferring Pharmaceuticals), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astra Zeneca, GSK), luottamustoimet (Finnish National Molecular Tumor Board, GSK Advisory Board, NSGO Clinical trials unit, Nordic Expert panel for HRD biomarker development, HUH)

Heini Lassus: Apuraha (Astra Zeneca), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), luottamustoimet (Synnytys- ja naistentautiopin Tutkimussäätiö)

Mikko Loukovaara: Luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astra Zeneca), luottamustoimet (Suomen gynekologiyhdistys, Potilasvakuutuskeskus), muut sidonnaisuudet (HUS:n vastuhenkilö kliinisessä lääketutkimuksessa FIRST 3000-03-005/ENGOT-OV44)

KIRJALLISUUTTA

1. Wright JD, Chen L, Tergas AI, ym. Trends in relative survival for ovarian cancer from 1975 to 2011. *Obstet Gynecol* 2015;125:1345–52.
2. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, ym. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov* 2015;5:1137–54.
3. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, ym. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913–7.
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C, ym. 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.
5. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, ym. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.
6. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, ym. 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.
7. Poveda A, Floquet A, Ledermann J, ym. Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance Olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol*, julkaistu verkossa 25.5.2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002.
8. Moore K, Colombo N, Scambia G, ym. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505.
9. Banerjee S, Moore K, Colombo N, ym. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO-1. *ESMO Virtual Congress 29292020*. Lugano: European Society for Medical Oncology 2020.
10. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, ym. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416–28.
11. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, ym. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391–402.
12. Gonzalez R, Havrilesky LJ, Myers ER, ym. Cost-effectiveness analysis comparing “PARP inhibitors-for-all” to the biomarker-directed use of PARP inhibitor maintenance therapy for newly diagnosed advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159:483–90.
13. Miller RE, Leary A, Scott CL, ym. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1606–22.

Lee myös tämän numeron katsaus: Färkkilä A, Launonen IM, Perez F, ym. DNA-vaurioiden hyödyntäminen munasarjasyövän hoidossa. *Duodecim* 2021;137:2287-95.