WWW.COI.PL

Rak jajnika

Prof. Mariusz Bidziński

Klinika Ginekologii Onkologicznej

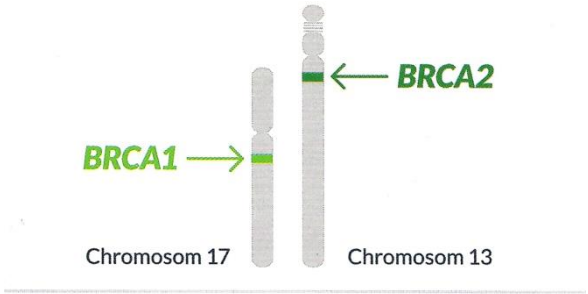
CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

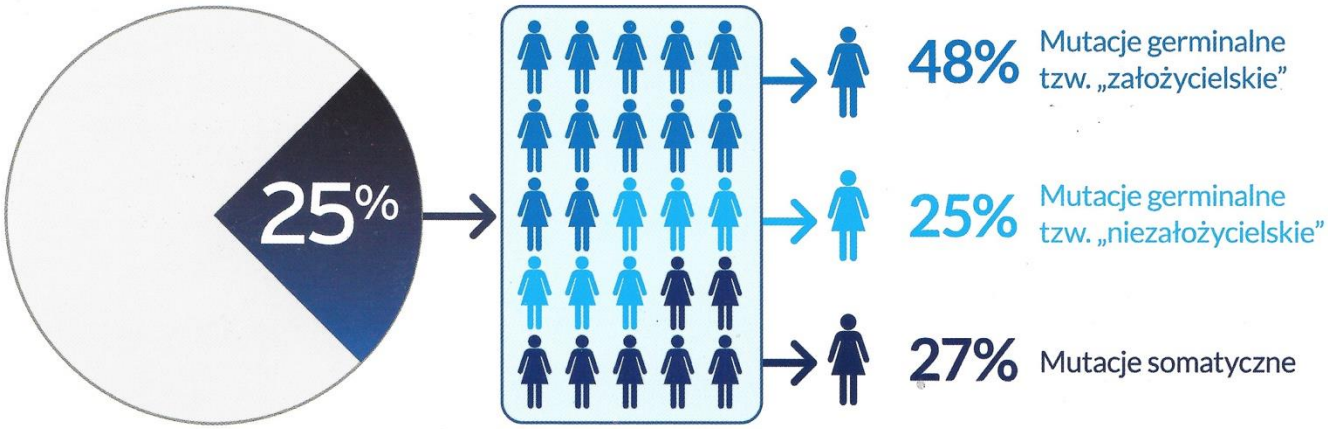
Współpraca z firmami: Roche, Astra Zeneca, MSD, Olympus

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Mutacje w genach BRCA1 i BRCA2

WWW.COI.PL

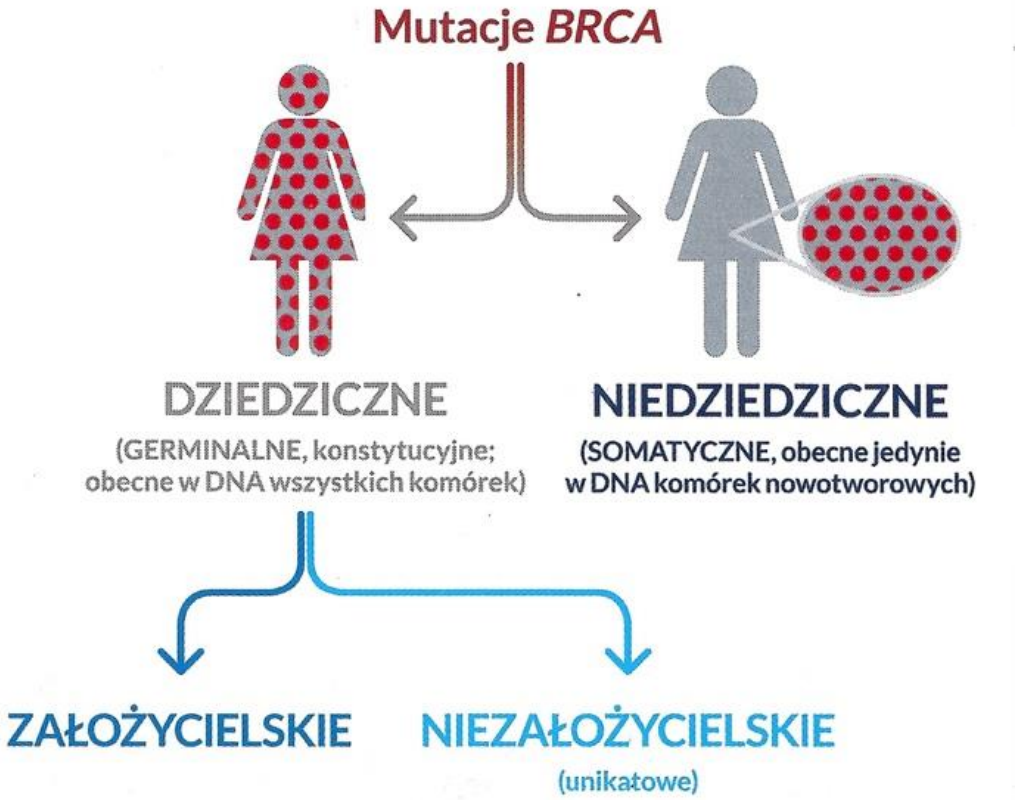




Materiały edukacyjne Astra Zeneca

Mutacje w genach BRCA1 i BRCA2

WWW.COI.PL

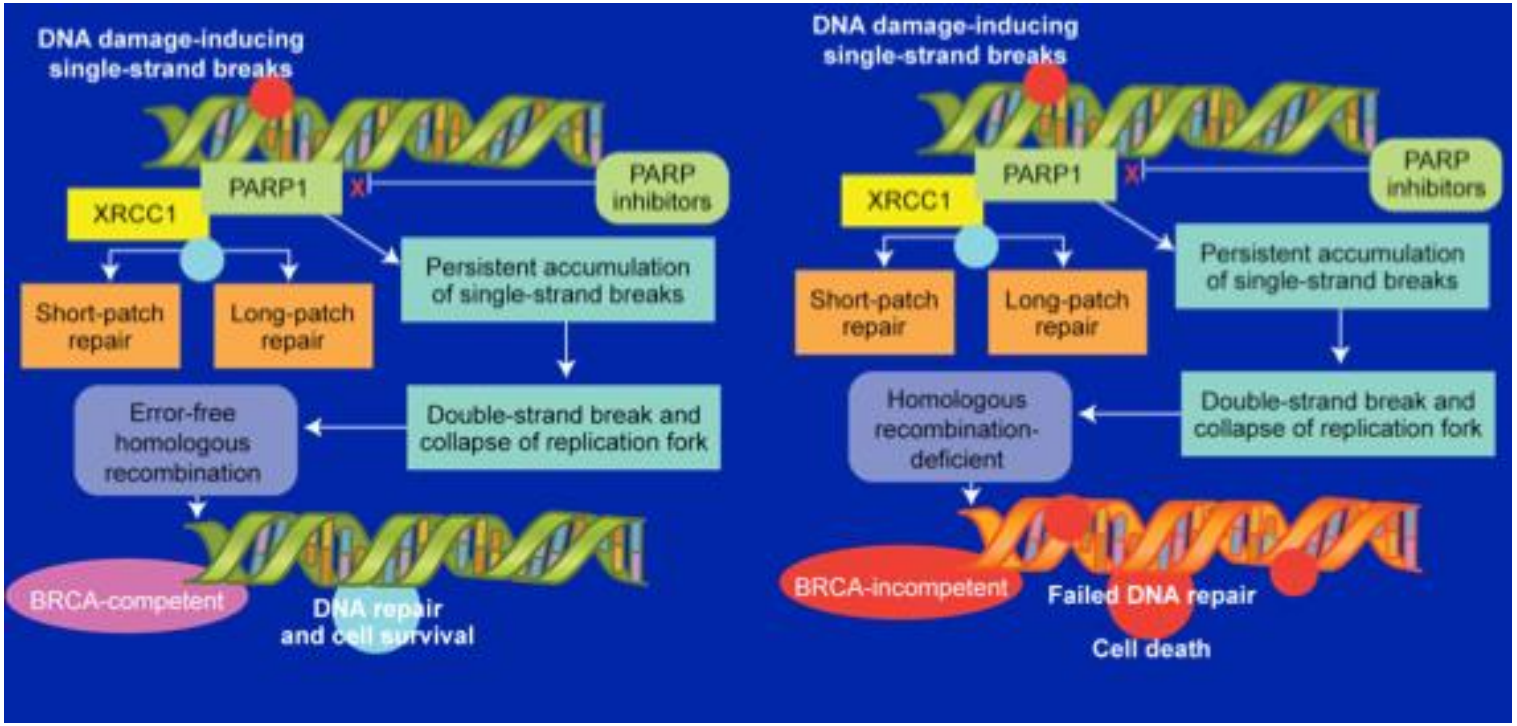


Inhibitory PARP jako regulatory naprawy DNA

WWW.COI.PL

BRCA bez mutacji

Zmutowany _BRCA_



McLornan DP et al. *N Engl J* Med 2014;371(18):1725-35.

Leczenie celowane

- Inhibitory PARP,
- Immunoterapia : inhibitory PD 1 i PD-L1,
- Inhibitory kinaz m-TOR
- Inhibitory angiogenezy : bevacizumab

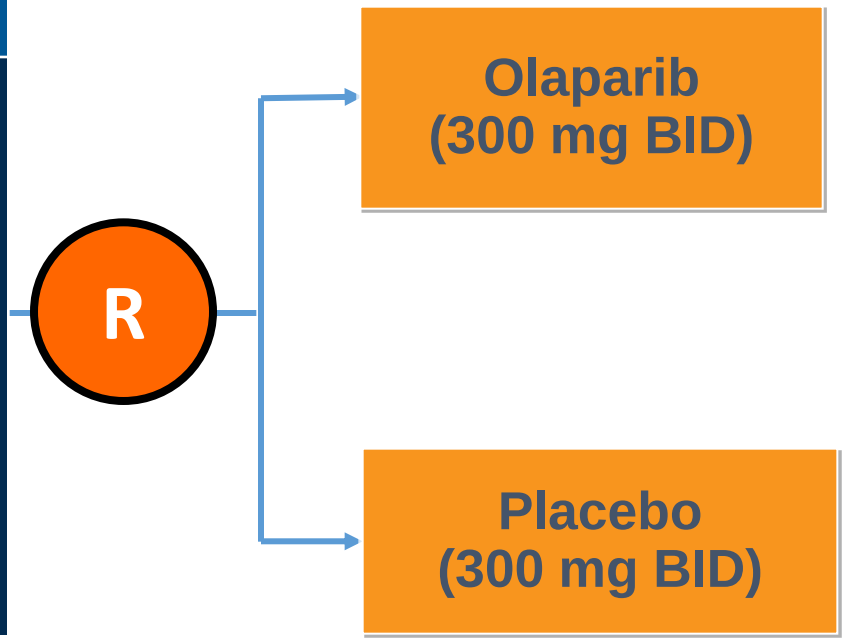
WWW.COI.PL

SOLO-1: Badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność Olaparibu w terapii podtrzymującej, u chorych na raka jajnika z mutacją genu *BRCA,* po pierwszej linii leczenia.

WWW.COI.PL

Kryteria selekcji (n = 397)

- Nowo zdiagnozowany rak jajnika z grupy "high risk".
- Chemioterapia z zastosowaniem soli platyny.
- Obecność patogennej lub potencjanie patogennej mutacji genu *BRCA1/2.*



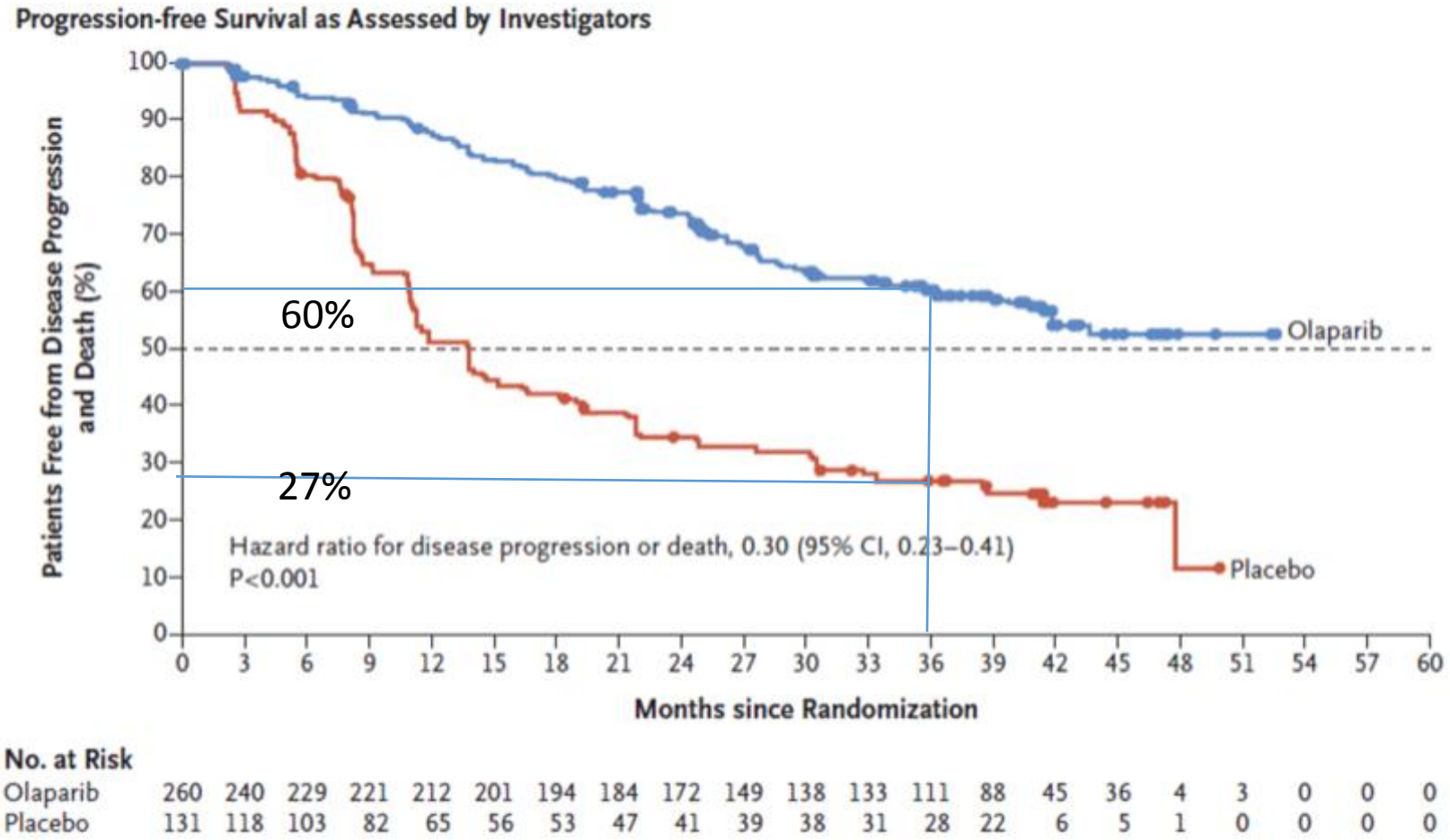
Cel pierwszorzędowy: PFS

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Clinicaltrials.gov; NCT01844986

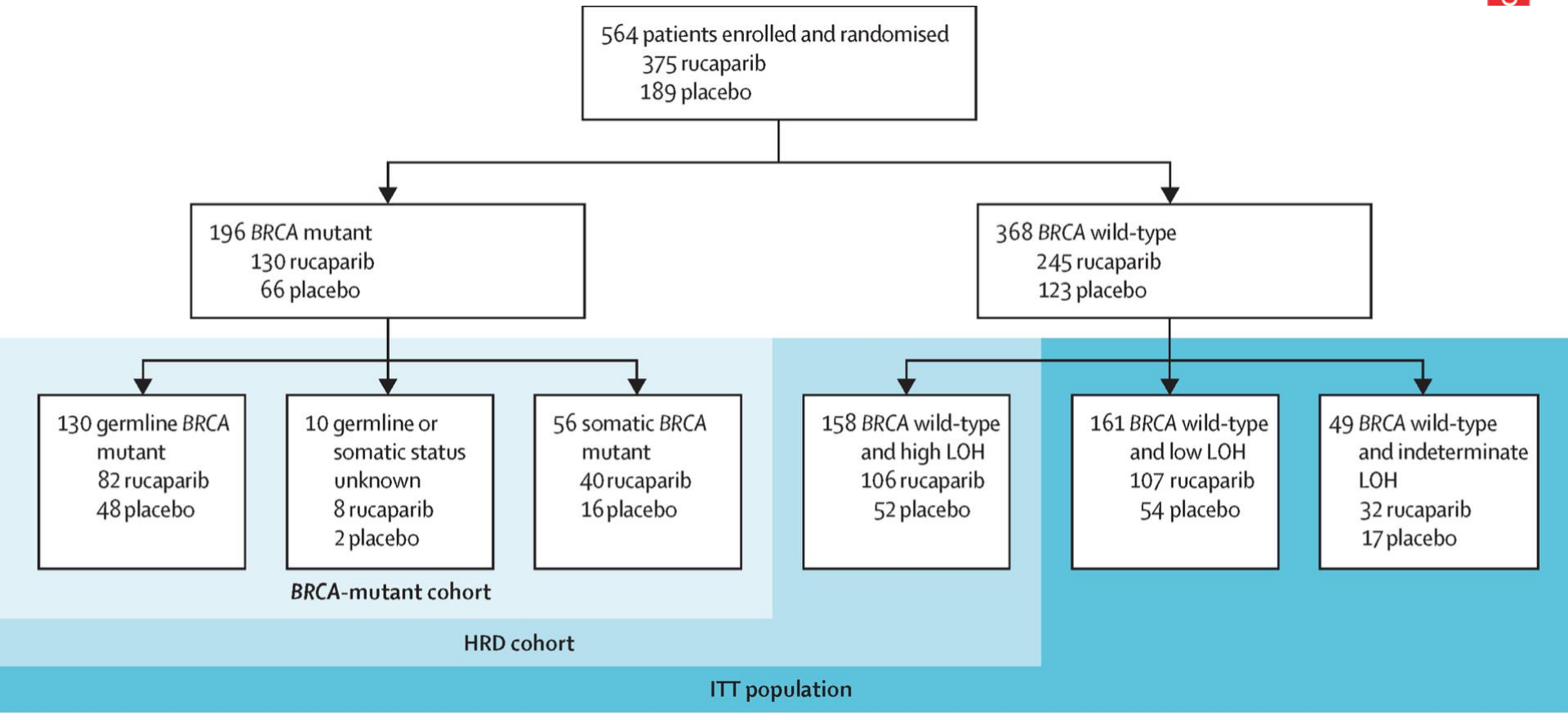
Wyniki SOLO 1

WWW.COI.PL



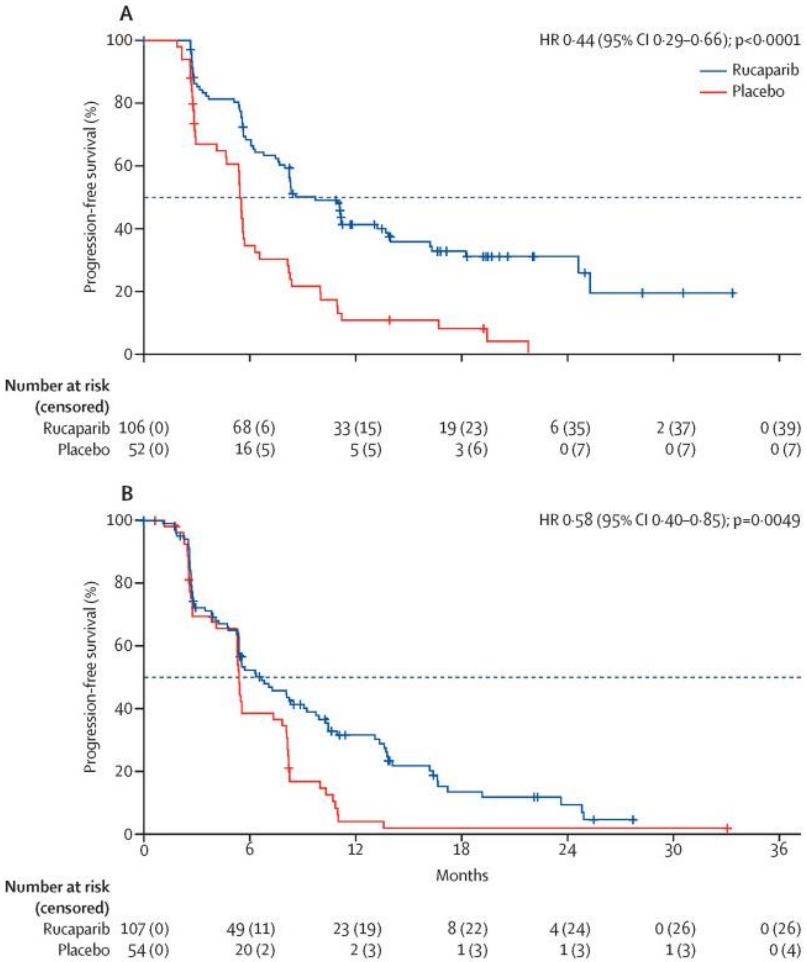
Moore K et al. NEJM 2018

ARIEL 3



Coleman RL at al. Lancet 2017; 390; 1949

ARIEL 3 Grupy z utratą heterozygotyczności



Wysoka

Niska

Coleman RL at al. Lancet 2017; 390; 1949

WWW.COI.PL

Badanie MEDIOLA.

Faza I/II Olaparib + Darvalumab u chorych z zawansowanym platyno wrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją genu *BRCA.*

WWW.COI.PL

Chorzy (n 32):

- nawrotowy platyno wrażliwy rak jajnika mBRCA1 (n 22), mBRCA2 (n 10)
- ≥ 1 linii chth
- Ocena PD-L_1 i TIL

Olaparib 300mg bid p.o przez 4 tyg

Olaparib 300mg bid p.o + Darvalumab 1,5g iv co 4 tyg

Cel pierwszoplanowy: DCR w okresie 12 tyg, tolerancaja i bezpieczeństwo

Cel drugoplanowy: DCR w okresie 28 tyg., ORR, PFS I OS

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Ledermann et al. J Clin Oncol 2011;29 (suppl; abstr 5003); N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.

Wyniki

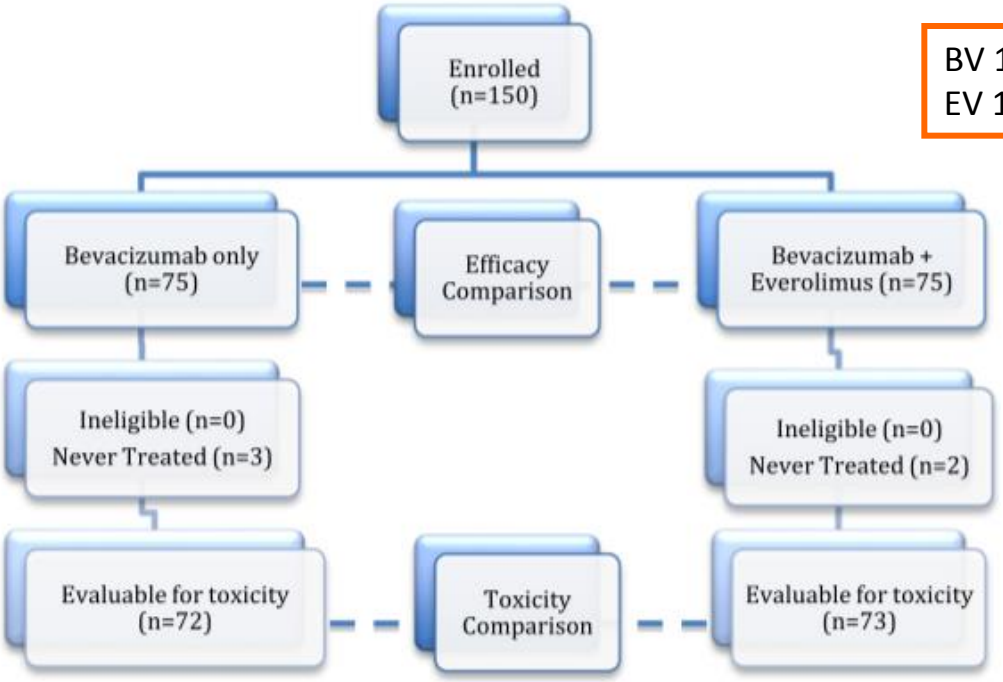
WWW.COI.PL

Cecha	BRCA 1	BRCA2
	22	20
Średnia liczba cykli chth	1-6	
DCR po 12 tyg	81%	
Odpowiedzi	CR 6 (19%) PR 14(44%) ORR 63%	
Powikłania ≥3 stopnia	Anemia 9%	
	↑ Lipazy 9% ↑ Amylazy 6%	
	Neutropenia 3 %	

Gynecologic Oncology, 2018, 149, 246-247

Randomized phase II trial of bevacizumab plus everolimus versus bevacizumab alone for recurrent or persistent ovarian, fallopian tube or peritoneal carcinoma: An NRG oncology/gynecologic oncology group study.

WWW.COI.PL

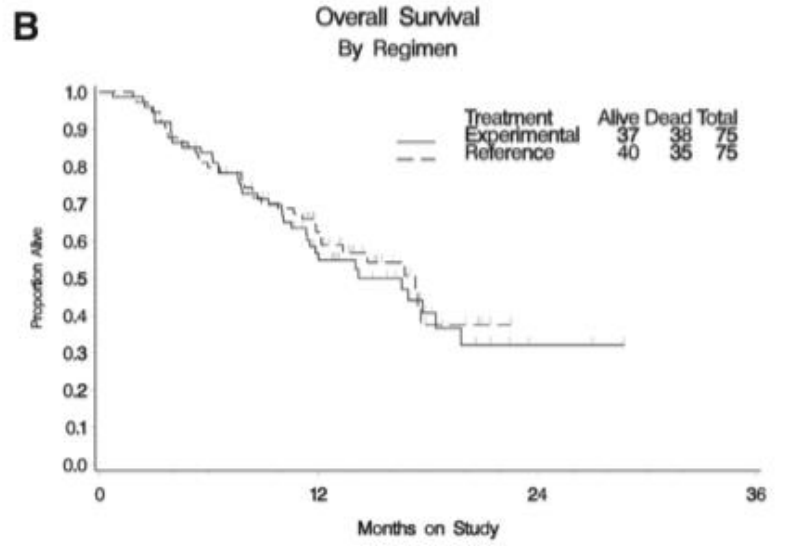


BV 10mg/kg iv co 2 tyg.
EV 10mg dziennie p.o.

Tew WP at al Gyenecol Oncol 2018; 151: 257

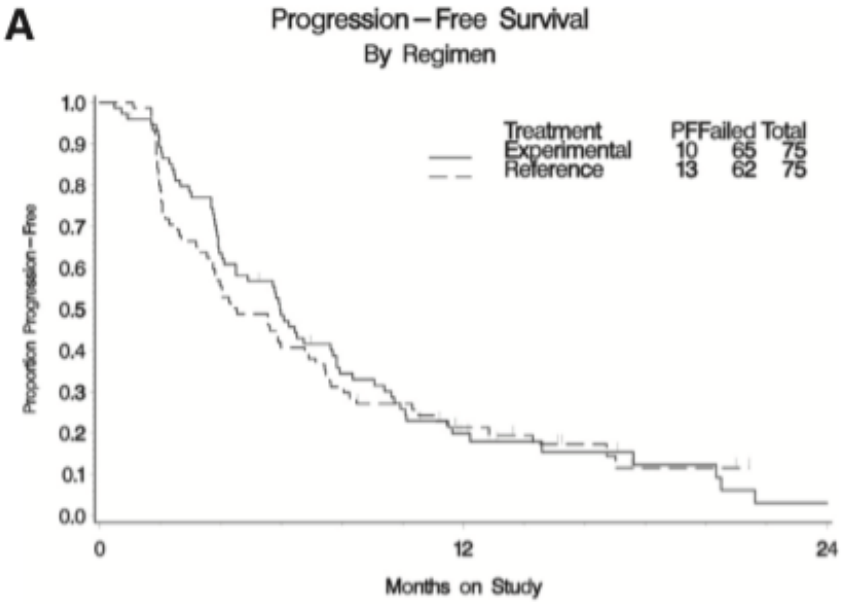
WWW.COI.PL

B



Bevacizumab + everolimus had median OS of 16.6 months
Bevacizumab alone had median OS of 17.3 months
Hazard Ratio = 1.16 (95%CI 0.72 to 1.87, p=0.55)

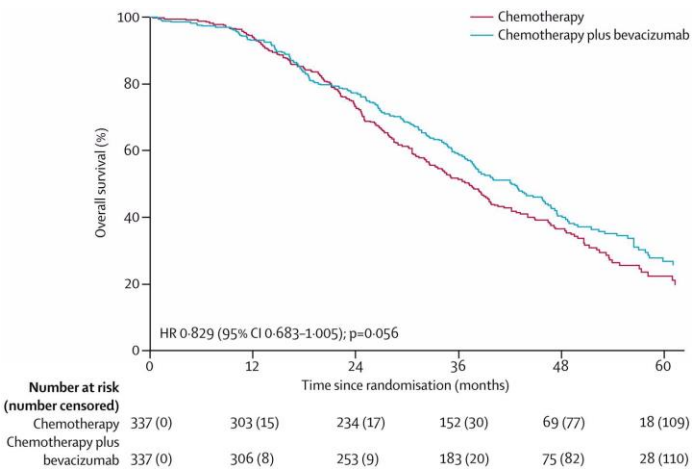
A

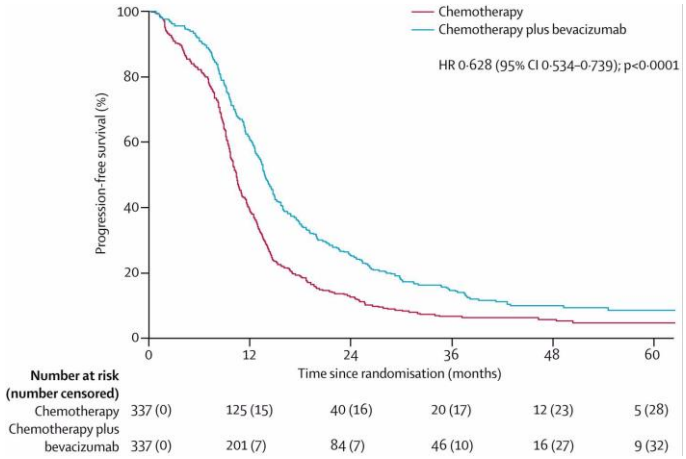


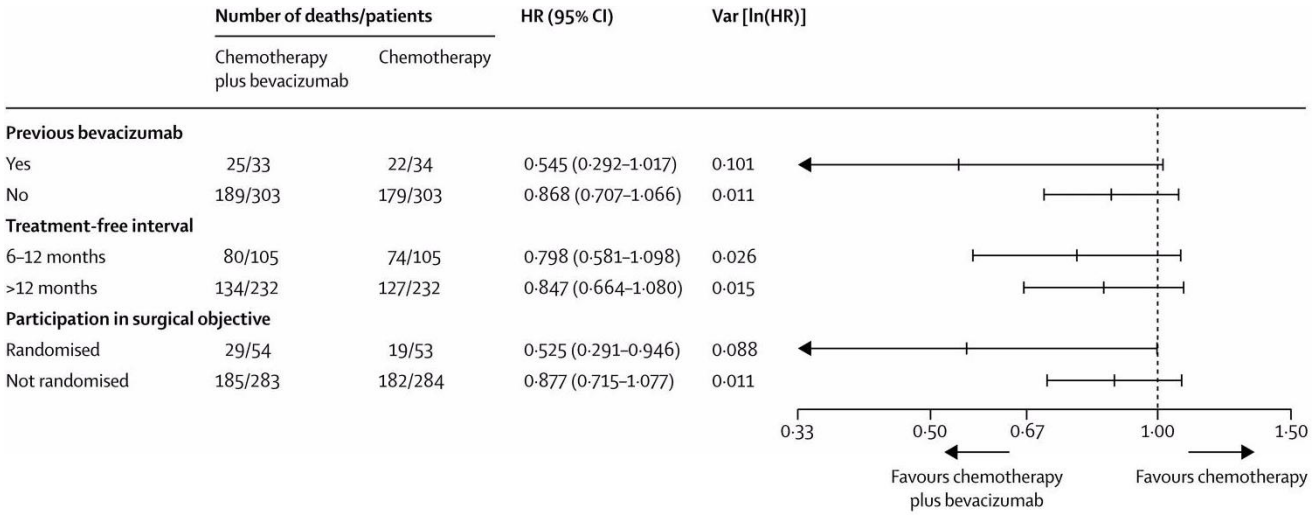
Bevacizumab + everolimus had median PFS of 5.9 months (90% CI 4.5 ~7.6)
Bevacizumab alone had median PFS of 4.5 months (90% CI 3.7 ~ 6.0)
Hazard Ratio = 0.96 (95%CI 0.66to 1.37, p=0.39)

Tew WP at al Gyenecol Oncol 2018; 151: 257

Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial



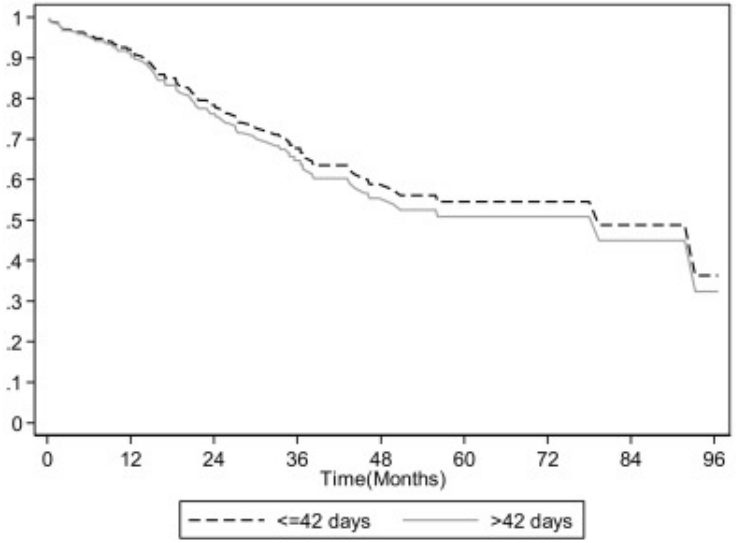


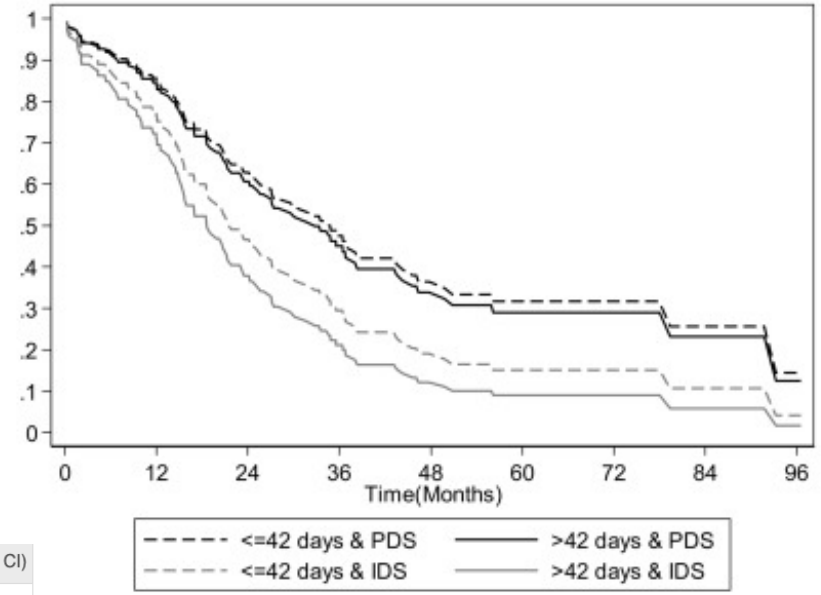


Lancet Oncol. 2017 18(6): 779–791. Zjazd SGO 2018

WWW.COI.PL

Czas do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii – wpływ na wyniki leczenia.





	Number of deaths	Adjusted HR [a] (95% CI)	Adjusted HR [b] (95% CI)	Adjusted HR [c] (95% CI)
Timing of chemotherapy treatment				
>42days	102	1.0	1.0	1.0
≤42days	153	0.77 (0.59, 1.01)	0.80 (0.61,1.05)	0.90 (0.68, 1.19)
Those with PDS (*n* =540) [d]				
>42days	77	1.0	1.0	1.0
≤42days	129	0.80 (0.59, 1.09)	0.82 (0.60, 1.11)	0.93 (0.68, 1.28)
Those with IDS (*n* =91)				
>42days	25	1.0	1.0	1.0
≤42days	24	0.71 (0.40, 1.25)	0.73 (0.41, 1.29)	0.79 (0.44, 1.40)

Wnioski:

1.Czas do rozpoczęcia chth nie ma zdecydowanego znaczenia prognostycznego. Głównym czynnikiem jest masa pozostawionego nowotworu.

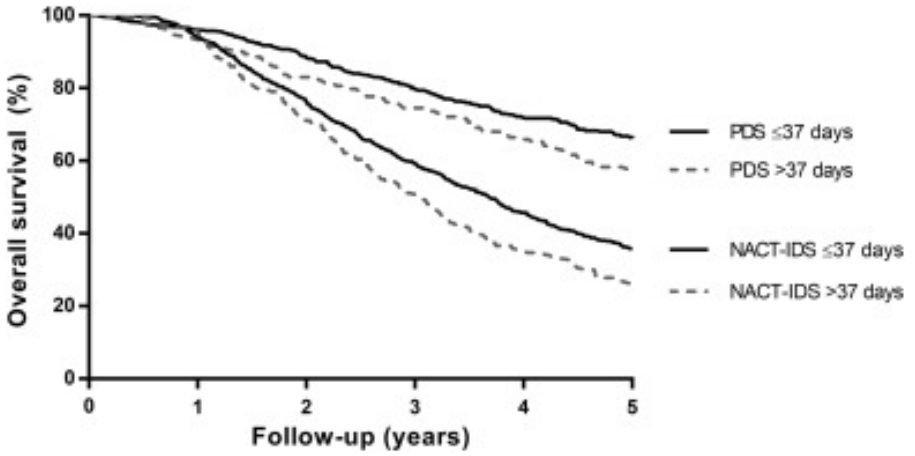
2. Takie same są wyniki przy PDS jak i IDS

WWW.COI.PL

Czas do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii – wpływ na wyniki leczenia.

WWW.COI.PL

	Model I (HR, 95% CI) [a]	Model II (HR, 95% CI) [a]
PDS		
<24days	1.09 (0.78–1.54)	0.94 (0.72–1.23)
24–37days	Reference	Reference
>37days	**1.43 (1.09–1.88)**	0.89 (0.68–1.16)
NACT-IDS		
<24days	1.07 (0.89–1.28)	1.10 (0.93–1.31)
24–37days	Reference	Reference
>37days	**1.22 (1.02–1.47)**	1.10 (0.90–1.33)

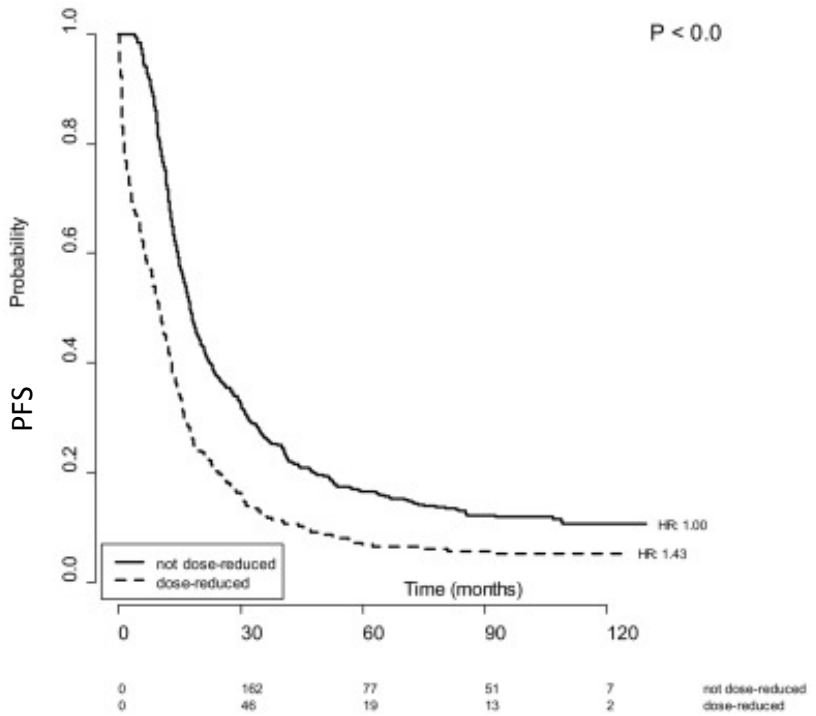


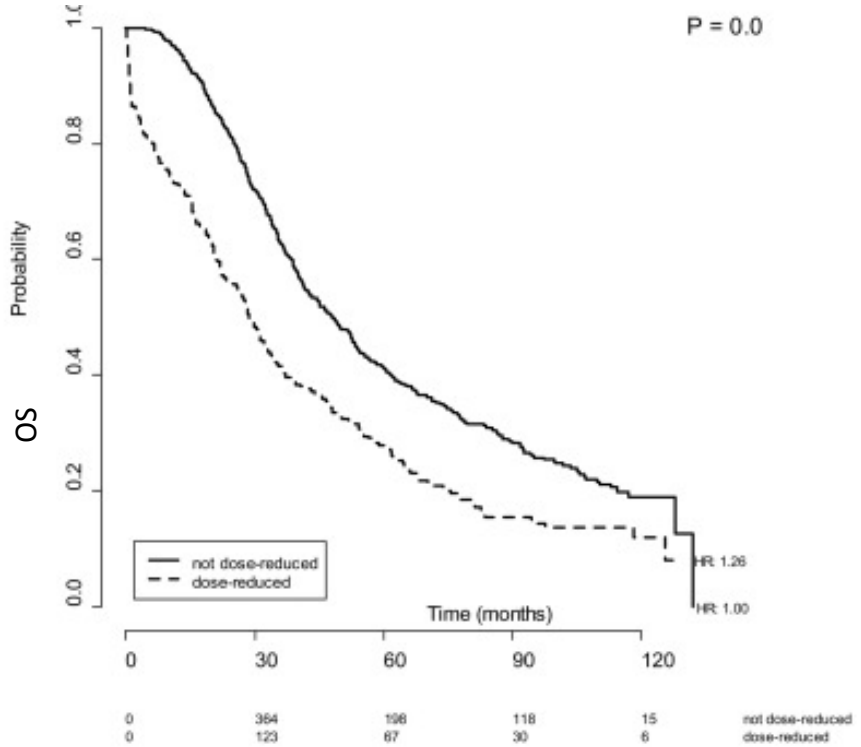
Wniosek: czas od chirurgii do rozpoczęcia chth jest niezależnym czynnikiem prognostycznym.

Timmermans M et all. SGO Congress 2018

Czy redukcja dawki wpływa na efekt leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika?
GOG 182

WWW.COI.PL



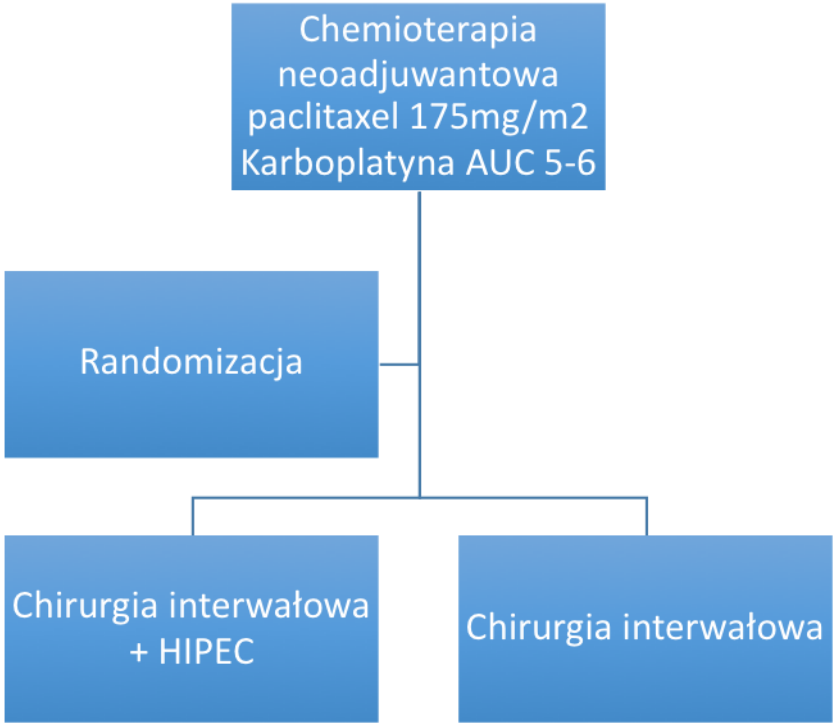


Wniosek:

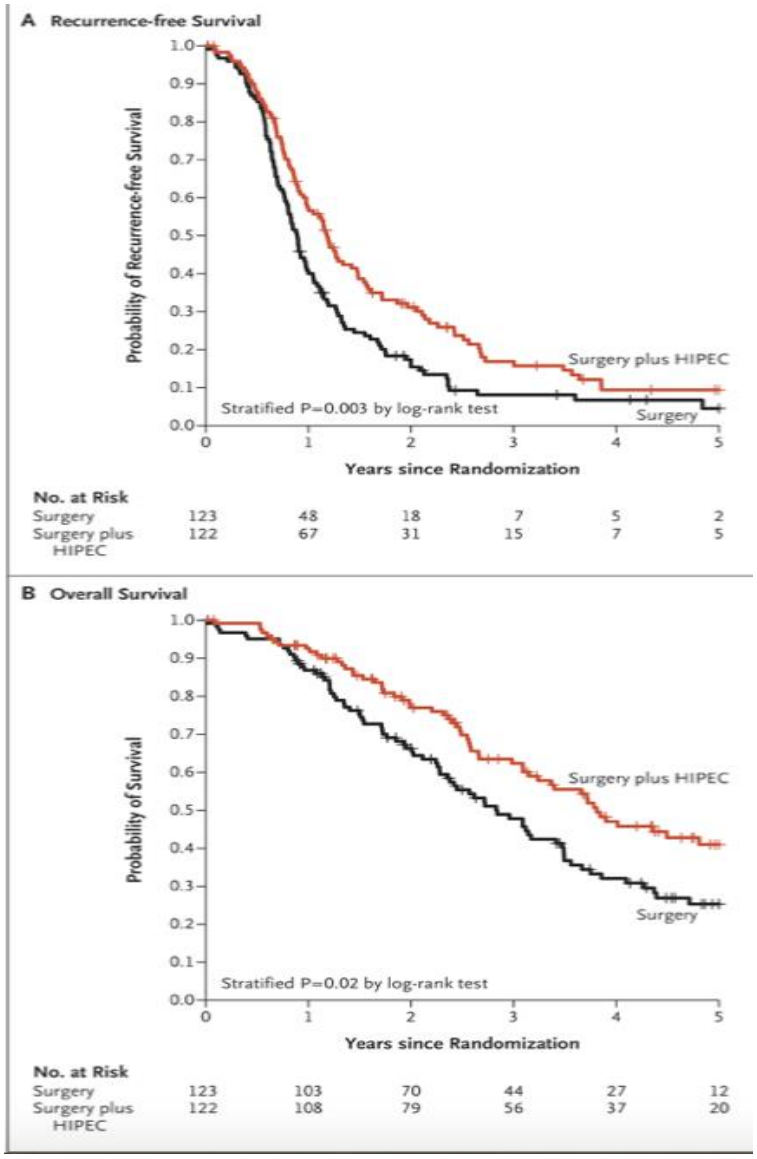
1. Modyfikacja dawki w statystycznie znamienny sposób wpływa na wynik leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym.
2. Rola czynników wzrostu granulocytów musi być dodatkowo zweryfikowana.

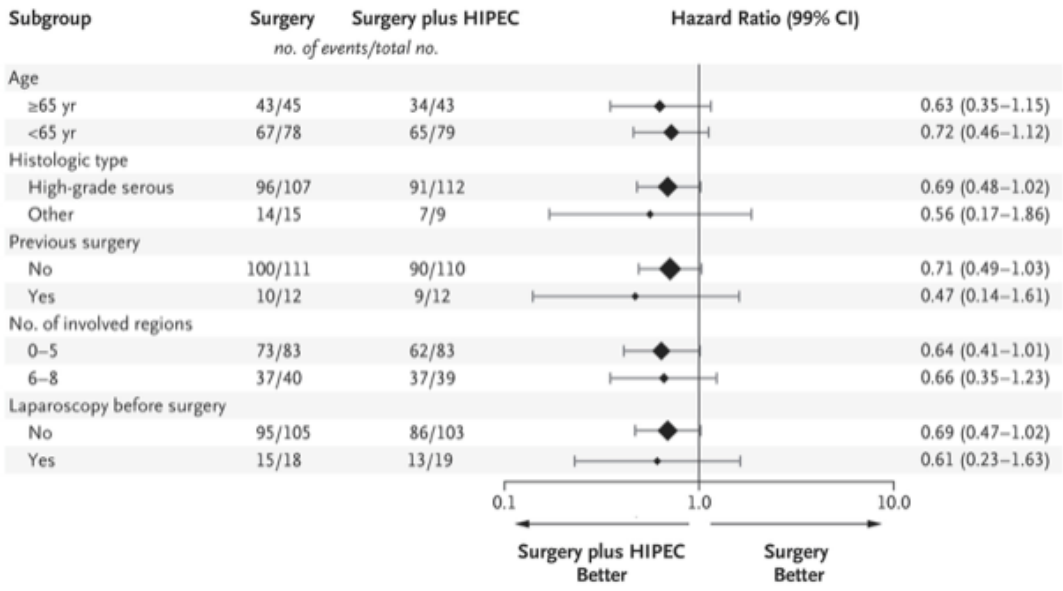
HIPEC w raku jajnika – badanie kliniczne III fazy

WWW.COI.PL



N Engl J Med 2018; 378:230-240





N Engl J Med 2018; 378:230-240

Efektywność kosztowa procedur

WWW.COI.PL

	Total Cost	Overall Survival	C/E Ratio	ICER
PDS	$359.5 Million	34 months	$8,469	
NACT	$254.9 Million	34 months	$6,004	NA
NACT/HIPEC	$673.3 Million	46 months	$11,092	$25,492

ICER- *incremental cost – effectivness ratio*

Gyn Oncol, 2018, 151 (1), 4-5

Podsumowanie badań III fazy z i PARP w raku jajnika

WWW.COI.PL

1. AZD 2281 (KU-0059436) = Olaparib
   - SOLO-1 = Leczenie podtrzymujące po I linii chth u chorych z *BRCA*mut i HGS
   - SOLO-2 = Leczenie podtrzymujące u platyno wrażliwych HGS z *BRCA*mut
2. MK-4827 = Niraparib
   - NOVA Leczenie podtrzymujące u platyno wrażliwych HGS i *BRCA*mut oraz *BRCA*wt
3. CO-338 (AG014699, PF-01367338) = Rucaparib
   - ARIEL-3 Leczenie podtrzymujące u platyno wrażliwych HGS i endometrioidnych z *BRCA*mut i BRCAwt

HGS = High grade serous

Wnioski

- Badanie SOLO 1 – podtrzymująca terapia i PARP wydłuża przeżycia u chorych na raka jajnika po pierwszej linii leczenia.
- Dodanie Bevacizumabu do klasycznej chemioterapii u chorych z platynowrażliwym rakiem jajnika wydłuża czas do nawrotu choroby GOG 213.
- Procedura HIPEC u chorych po neoadjuwantowej chemioterapii wydłuża czasy całkowitych przeżyć o 12 miesięcy

WWW.COI.PL

Dziękuję za uwagę!