

Praktická doporučení pro indikace inhibitorů PARP v léčbě ovariálního karcinomu

Practical recommendations for the use of PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer

Cibula D., Kocián R.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Není pochyb o tom, že inhibitory PARP (PARPi) dramaticky zlepšují prognózu pacientek s pokročilým stadiem karcinomu ovaria. V celé historii léčby tohoto onemocnění lze zlepšení prognózy při léčbě PARPi přirovnat jen k efektu uvedení platinového derivátu do praxe. Jako u každé nové léčebné modality má zavádění do rutinní klinické praxe svoji dynamiku, některé molekuly, kombinace či indikace nemají úhradu v ČR, indikační kritéria kombinují několik podmínek. Všechny tyto faktory mohou vést k nejasnostem v možnostech využití PARPi v běžné klinické praxi. **Cíl:** Cílem tohoto článku je diskutovat oblasti, ve kterých může k takovým nejistotám docházet.

Klíčová slova

karcinom ovaria – inhibitor PARP – indikační kritéria – PARPi

Summary

Background: There is no doubt that PARP inhibitors (PARPi) have significantly improved the prognosis of patients with advanced-stage ovarian cancer. In the history of treatment for this disease, their impact is second only to the introduction of platinum-based chemotherapy. As with any new therapeutic modality, integrating PARPi into routine clinical practice is a complex process. In the Czech Republic, some agents, combinations, or indications are not reimbursed, and indication criteria often require several conditions to be met simultaneously. These factors may lead to uncertainties in the practical use of PARPi. **Aim:** This article aims to highlight and discuss areas where such uncertainties may arise in clinical practice.

Key words

ovarian cancer – PARP inhibitors – indication criteria – PARPi

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Roman Kocián, Ph.D.

Klinika gynekologie, porodnictví
a neonatologie
LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 499/2
128 08 Praha 2
e-mail: Roman.Kocian@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 1. 2025

Přijato/Accepted: 30. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025218

První linie léčby

Inhibitory PARP (PARPi) představují významný pokrok v léčbě ovariálního karcinomu díky svému specifickému mechanismu účinku, který cíleně zasahuje opravu poškozené DNA. Enzym PARP (poly(ADP-ribozo)polymeráza) hraje klíčovou roli v mechanismu opravy jednovláknových zlomů DNA prostřednictvím báze excizní opravy [1]. PARPi blokují funkci PARP, což vede k akumulaci jednovláknových zlomů, které se během replikace DNA přeměňují na dvojláknové zlomy [2]. U buněk s defekty homologní rekombinace (HR), např. při mutacích v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* (breast cancer gene 1/2), které jsou klíčové pro opravu dvojláknových zlomů, není možné tyto zlomy efektivně opravit [3]. To vede ke genomické nestabilitě a buněčné smrti prostřednictvím syntetické letality [4]. Využití tohoto mechanismu umožňuje selektivní působení PARPi na nádorové buňky s defektní homologní rekombinací, zatímco zdravé buňky s funkční homologní rekombinací zůstávají relativně nepoškozené. Zvyšuje se účinnost léčby a snižují se její vedlejší účinky [1].

U pacientek s nově diagnostikovaným onemocněním je v současnosti léčba dostupná všem pacientkám s pokročilým stadiem (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium $\geq$ III) high-grade epiteliálního karcinomu ovaria (high grade serous carcinoma – HGSC), které odpověděly na léčbu chemoterapií s platinovým derivátem, bez ohledu na výsledek somatické či germinální testace v genech *BRCA*. Základním kritériem pro možnost podání je odpověď na léčbu chemoterapií s platinovým derivátem [5], která může mít několik podob:

- operace dosáhla kompletní cytoredukce (R0) a po skončení adjuvantní chemoterapie nejsou dle zobrazovacího vyšetření přítomny známky onemocnění;
- operace nedosáhla kompletní cytoredukce (R1), ale během léčby chemoterapií, tedy při srovnání nálezu na zobrazovacím vyšetření při zahájení a na konci léčby, bylo dosaženo alespoň parciální odpovědi dle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST);

- pacientka nebyla operována (primární či odložená operace po neoadjuvantní chemoterapii), ale během léčby chemoterapií bylo dosaženo alespoň parciální odpovědi dle kritérií RECIST.

Pacientky musí zahájit udržovací léčbu olaparibem nejpozději 8 týdnů, v případě niraparibu až 12 týdnů po poslední dávce chemoterapie s derivátem platiny. Je s výhodou intervalu využít k odeznění toxicity chemoterapie a restituci hematopoézy. Podmínkou zahájení udržovací léčby je také dobrý výkonnostní stav (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 nebo 1).

K dispozici je několik variant léčby a přítomnost *BRCAmut* zůstává klíčovým prediktivním faktorem pro účinnost léčby. Mutace genů *BRCA 1/2* mohou být germinální (zděděné, a tedy přítomné ve všech buňkách těla) nebo somatické (získané během života a přítomné pouze v nádorových buňkách). Germinální mutace zvyšují riziko vzniku dědičných forem rakoviny, zejména prsu a vaječníků, zatímco somatické vznikají spontánně nebo vlivem karcinogenních faktorů. Wild type (wt) označuje normální, nemutovanou formu genu *BRCA* s plně funkčním mechanismem homologní rekombinace (HR).

Pacientky s *BRCAmut* nebo s defektem homologní rekombinace (HRD)

Udržovací léčba PARPi u pacientek s prokázanou patogenní mutací v genech *BRCA* dramaticky zlepšuje jejich přežití bez progresu (progression free survival – PFS) i celkové přežití (overall survival – OS). V ČR jsou u této skupiny pacientek k dispozici tři varianty léčby. Nejvíce dat a nejdéší sledování je k dispozici ze studie SOLO1 s využitím monoterapie olaparibem [6]. Druhou možností je monoterapie niraparibem dle studie PRIMA [7]. Třetí variantou, která však nemá v našich podmínkách úhradu, je kombinace olaparibu s bevacizumabem dle studie PAOLA-1 [8].

Do studie SOLO1 byly zařazeny jen pacientky s mutací v genech *BRCA* (somatickou nebo germinální), které byly randomizovány k udržovací léčbě olaparibem vs. placebem v dávce 300 mg

2× denně do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo maximálně po dobu 2 let v případě dosažení kompletní remise, event. i déle při parciální léčebné odpovědi a perzistenci. Olaparib v první linii u nich snížil riziko progresu nebo úmrtí o 70 % (HR 0,30) a klinicky významně prodloužil OS (HR 0,55) [6,9].

Do studie PRIMA byly zařazeny všechny pacientky bez ohledu na přítomnost mutace v genech *BRCA* (*BRCAmut* i *BRCAwT*) nebo defektu opravy DNA pomocí homologní rekombinace – HR deficientní (HRD) i HR proficientní (HRP). Pacientky byly randomizovány k udržovací léčbě niraparibem vs. placebem v individualizované dávce 300 mg, event. 200 mg za den do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo maximálně po dobu 3 let. Niraparib významně snížil riziko progresu nebo úmrtí v kohortě HRD o 57 % (HR 0,43), ale benefit byl významný i ve skupině HRP, ve které dosáhl 35 % (HR 0,65) [7,10]. Recentně prezentovaná data na kongresu European Society for Medical Oncology (ESMO) 2024 však nepotvrdila benefit pro OS ani v celé kohortě, ani ve skupinách dle mutace genů *BRCA* nebo statusu HRD [11].

Ve studii PAOLA-1 byla pacientkám podávána kombinace olaparibu a bevacizumabu po dobu 2 let, resp. 15 měsíců, v kontrolním ramenu jen samotný bevacizumab. Zařazeny byly všechny pacientky stejně jako ve skupině PRIMA (HRD, HRP, *BRCAmut*, *BRCAwT*), navíc však i bez rozdílu ponechaného pooperačního nádorového rezidua (R0 i R1). Kombinovaná udržovací léčba snížila riziko progresu nebo úmrtí v celé populaci o 41 % (HR 0,59), nejvíce o 69 % (HR 0,31) u populace *BRCAmut* a o 57 % (HR 0,43) u HRD/*BRCAwT*, a zlepšila OS o 40 % (HR 0,60) u populace *BRCAmut* a o 29 % (HR 0,71) u HRD/*BRCAwT*. Kombinace olaparib + bevacizumab neměla vliv na OS u HRP [8,12]. V této studii nebyla skupina, která by dostávala pouze olaparib. Není proto jasné, jaký další přínos má bevacizumab v tomto nastavení, zejména u pacientek s mutacemi *BRCA1/2*, u nichž je zřejmý benefit z monoterapie PARPi [13].

Všechny tyto velké studie fáze III (SOLO1, PRIMA, PAOLA-1) významně prodloužily u populace *BRCAmut* 5leté

PFS z původních 20 % na 50 %. Šestileté OS se ve studii SOLO1 a PAOLA-1 pohybuje kolem 70 %.

Niraparib i olaparib jsou pacientkami dobře tolerovány. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nevolnost, únava a nevykonnost, z hematologických anemie, neutropenie, u niraparibu významněji trombocytopenie. Kombinace olaparibu a bevacizumabu má toxicitu, která nevybočuje se známého spektra nežádoucích účinků každého léku samostatně. Závažná, s léčbou spojená toxicita, myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukemie a pneumonitida se vyskytuje vzácně, asi u 1 % patientek.

Přestože jsou PARPi podávány v udržovací léčbě po skončení chemoterapie, o strategii léčby by mělo být rozhodnuto již během jejího podávání, zejména pokud zvažujeme režim PAOLA-1. Pokud je pacientka léčena pouze chemoterapií, je logickou volbou monoterapie s olaparibem nebo niraparibem. Pokud byla chemoterapie kombinována s bevacizumabem, nabízí se schéma ze studie PAOLA-1, pokračování v podávání bevacizumabu v kombinaci s olaparibem. I když existují různá doporučení, kdy preferovat kterou variantu, např. při rychlé tvorbě ascitu volit bevacizumab, nejsou žádná data, jež by přímo srovnávala odpověď na tyto varianty u stejné skupiny patientek, ani žádné prediktivní biomarkery. V současnosti je však využití kombinace PAOLA-1 v ČR podmíněno schválenou žádostí pro podání bevacizumabu mimo současné indikace a ve vyšší dávce.

Pacientky bez defektu v homologní rekombinaci (HRP)

Využití PARPi v první linii léčby má ve srovnání s předchozí skupinou mnohem menší efekt. Přesto jsou i v této skupině pacientky, které z udržovací léčby významně profitují. Ve studii SOLO1 pacientky bez mutace v genech *BRCA* chyběly, ve studii PAOLA-1 nebyl prokázán významný benefit u skupiny HRP, a jedinou pozitivní studií je tak PRIMA s monoterapií niraparibem, u které bylo dosaženo HR 0,65 (95 % CI 0,49–0,87). Na základě těchto dat je k dispozici u této skupiny pouze jedna varianta léčby, a to monoterapie niraparibem [10,13].

V jaké situaci není úhrada

Pro rozhodování o možnosti podání PARPi v konkrétních klinických situacích může být praktický i druhý pohled, tedy kdy nelze podat, nebo spíše kdy není úhrada. Pro lepší přehlednost jsou níže uvedeny nejčastější možnosti:

- Neepiteliální karcinom nebo low-grade epiteliální karcinom. I když prognóza těchto nádorů v případě, že recidivují, je, až na germinální ovariální nádory, velmi špatná, pacientky s těmito histologickými typy nádorů nebyly v registračních studiích zastoupeny. Přístup k PARPi vede pouze přes molekulární testování vzorku tkáně (next generation sequencing – NGS), doporučení molekulárního boardu a schválení úhrady pojišťovnou na paragraf 16 (event. 13).
- Časné stadium epiteliálního karcinomu (FIGO I a II). U těchto patientek je však možnost podat hrazený PARPi v případě recidivy u patientek *BRCAmut*.
- Není odpověď na platinový derivát. Tato podmínka zahrnuje několik možností:
 - Operace dosáhla kompletní cyto-redukce (R0), ale po skončení adjuvantní chemoterapie je dle zobrazovacího vyšetření přítomno onemocnění, tedy progresse. Pouze zvýšení hladiny Ca125 bez zobrazení nádoru je nespecifické, může být způsobeno jinými příčinami, není potvrzením progresse a nemělo by být důvodem pro nepodání léčby.
 - Operace nedosáhla kompletní cyto-redukce (R1) a během chemoterapie nebylo dle kritérií RECIST dosaženo ani částečné odpovědi.
 - Pacientka nebyla operována (ani primární, ani intervalová operace po 3–6 cyklech neoadjuvantní chemoterapie) a během chemoterapie nebylo dle kritérií RECIST dosaženo ani částečné odpovědi dle zobrazovacích vyšetření.
 - Nejsou splněna další kritéria dle současných indikací. Nejčastěji s jedná o špatný celkový stav (ECOG > 1) nebo nemožnost zahájit udržovací léčbu v požadovaném odstupu 8–12 týdnů od posledního cyklu protinádorové léčby, např. pro přetrvávající dřeňový útlum po předchozí platinové chemoterapii.

Recidivující onemocnění

Přes významné prodloužení PFS je u velké části patientek po PARPi diagnostikována recidiva onemocnění (po 5 letech více než u poloviny populace *BRCAmut/HRD* a téměř u všech HRP). V případě lokalizovaného onemocnění je u těchto patientek zvažována na prvním místě chirurgická léčba, která významně zlepšuje jejich prognózu v případě, že se podaří kompletně odstranit všechna viditelná ložiska [14]. Na druhém místě je vždy zvažována možnost opakovaného podání platinového derivátu, který dnes není považován za metodu volby pouze v případě platinové refrakterního onemocnění, velmi časně progresse po ukončení předchozí první linie léčby platinovým derivátem (hranice není přesně stanovena) nebo v případě přetrvávající nadměrné toxicity [5,15]. Ve všech studiích s PARPi u recidivujícího onemocnění byla základním kritériem citlivost k platinovému derivátu v předchozí linii, tedy dosažení PFS v trvání minimálně 6 měsíců. Pokud onemocnění odpovídá na opakovanou léčbu platinovým derivátem pro recidivující onemocnění, je hlavním kritériem pro rozhodnutí o podání PARPi v udržovací léčbě předchozí expozice preparátem ze stejné skupiny [5].

Pacientky bez předchozí expozice PARPi (PARPi naivní)

Pacientky s platinou senzitivní recidivou, které mají odpověď (kompletní či částečnou) na opakované podání platinového derivátu, s mutací v genech *BRCA* (*BRCAmut*) mají významný benefit z udržovací léčby PARPi i ve druhé linii. V ČR je hrazena monoterapie olaparibem na základě výsledků studie SOLO-2, naopak niraparib nemá dle výsledků studie NOVA úhradu [16,17]. Udržovací léčba je doporučena až do progresse nebo neakceptovatelné toxicity. Je však zřejmé, že u některých žen může být období kompletní klinické remise velmi dlouhé a měla by být stanovena maximální doba léčby a benefity i rizika spojená s dlouhodobou terapií by měly být s pacientkou individuálně konzultovány. Nehrazené možnosti, tedy na paragraf 16, jsou i pro populaci *BRCAwt*. Jedná se buď o udržovací léčbu olaparibem (stu-

die Study-19), nebo niraparibem (studie NOVA) [17,18].

U pacientek bez patogenní mutace v genech *BRCA* (*BRCAwt*) byla v USA z rozhodnutí FDA stažena indikace podávání udržovací léčby všech registrovaných PARPi na základě negativních výsledků pro OS ve studiích s niraparibem (NOVA) a rucaparibem (ARIEL3) [19–21]. V evropských registracích a souhrnech údajů o přípravku však tyto indikace zůstávají. Udržovací léčbu PARPi v této indikaci u pacientek *BRCAwt* je však třeba volit s ohledem na očekávaný benefit. Závěry evropské konsenzuální konference (ESGO-ESMO-ESP) z letošního roku doporučují podání PARPi v léčbě recidivujícího onemocnění i u pacientek *BRCAwt* [5,22].

V současnosti platí, že téměř všechny pacientky s HGSC ovaria dostávají PARPi v rámci udržovací terapie v první linii, populace pro klinické studie hodnotící kombinace PARPi u recidivujícího ovaria karcinomu tak budou muset zahrnovat pacientky s předchozí expozicí PARPi. Malou významnou skupinu kandidátek pro terapii PARPi představují pacientky s časným epiteliálním karcinomem ovaria (FIGO stadia I a II), které recidivují a mají odpověď na následnou platinovou chemoterapii.

Pacientky s předchozí expozicí PARPi

U pacientek s platina senzitivní recidivou předlčených PARPi je možné využít opakovanou léčbu olaparibem, podání PARPi opakovat i ve druhé linii [5]. Evidence o zlepšení prognózy je však velmi omezená. Ve studii OrEO (opakované podání PARPi v udržovací léčbě) bylo PFS významně prodlouženo u pacientek *BRCAmut* i *BRCAwt* při udržovací léčbě olaparibem (HR 0,57, resp. 0,43) [23]. Většina pacientek však měla první PARPi pro recidivu onemocnění a byla významně předlčena třemi a více liniemi chemoterapie. Konsenzuální konference (ESGO-ESMO-ESP) z letošního roku doporučuje u pacientek s předchozí expozicí PARPi: a) pokud nebyly předlčeny bevacizumabem, pak preferovat bevacizumab ve druhé linii udržovací léčby; b) pokud byly předlčeny PARPi i bevacizumabem, pak opakovat léčbu PARPi, pouze pokud PFS bylo alespoň 18 mě-

síců v první linii u pacientek *BRCAwt* (nebo 12 měsíců u *BRCAwt*) nebo 12 měsíců u *BRCAmut* (nebo 6 měsíců u *BRCAwt*) ve vyšších liniích [5].

Kam směřuje další vývoj ve využití PARPi u pacientek s ovariaálním karcinomem?

HGSC je polyklonální onemocnění s významnou heterogenitou a četnými mechanismy rezistence nádorové populace [24–26]. Na základě probíhajících studií lze předpokládat, jak se tato oblast může měnit v nejbližších letech.

Výzkum je soustředěn jednak na zpřesnění kritérií pro opakované podání PARPi [23]. Probíhají studie kombinující PARPi s molekulami s jiným mechanismem účinku, schopnými překonat mechanismy PARPi rezistence [27]. Testovány jsou kombinace PARPi s léky, které poškozují DNA (např. inhibitory MEK) nebo zabraňují opravě DNA (např. inhibitory Chk1/ATR). To vede k hromadění poškození DNA a následné buněčné smrti. Testují se PARPi nové generace, které mají za cíl zvýšit účinnost a minimalizovat toxicitu, zvláště u pacientek s pokročilou rezistentní formou onemocnění [13].

PARPi v kombinaci s antiangiogenní léčbou

Kombinace PARPi s bevacizumabem ve studii PAOLA-1 v první linii u pacientek s HRD ovariaálním karcinomem významně prodloužila přežití [12]. Benefit kombinace niraparibu a bevacizumabu u recidivujícího onemocnění prokázala menší studie fáze II AVANOVA2 [28]. Pro *BRCAwt* populaci byla účinná kombinace olaparibu s cedinaribem ve studii NCT01116648 [29]. Probíhají i další studie, jako MITO-25 (NCT03462212), ICON9 (NCT03278717), NIRVANA-1 (NCT05183984), ENGOT-ov57 (NCT05009082), které mají za cíl prokázat benefit přidání antiangiogenní terapie k PARPi [30].

PARPi v kombinaci s imunoterapií (checkpoint inhibitory)

Ovariaální karcinom je imunitně spíše „chladný“ nádor (cca dvě mutace/Mb). Jednoduchá kombinace checkpoint inhibitoru s chemoterapií není adekvátně

účinná (objektivní míra odpovědi (objective response rate – ORR) pro pembrolizumab je 10 %), toto potvrdily negativní studie (IMAGYN050, ATALANTE, JAVELIN100,200) [31–34].

Naději představuje kombinovaná léčba chemoterapie, checkpoint inhibitoru a PARPi. Překvapivě negativní výsledky přinesla studie fáze III ANITA (Ov41) [35]. Přidání atezolizumabu k chemoterapii a následné udržovací léčbě niraparibem u pacientek s rekurentním ovariaálním karcinomem nevedlo k významnému zlepšení PFS ani ORR ve srovnání s placebem. K tomu se na letošním ESMO (2024) připojily i negativní výsledky ze studie ATHENA-COMBO. Kombinace rucaparibu s nivolumabem v udržovací léčbě po ukončení chemoterapie vedla k horšímu PFS ve srovnání se samotným rucaparibem [36]. Naopak pozitivní výsledky studie DUO-O (ENGOT Ov-46) v první linii ukázaly prodloužení PFS při kombinaci bevacizumabu, durvalumabu a olaparibu s dosaženým PFS 24,2 vs. 19,3 měsíce pro celkovou (non-*tBRCAmut*), resp. 37,3 vs. 23,0 měsíců pro non-*tBRCAmut*/HRD+ populaci (HR 0,49). K potvrzení přínosu pro OS bude pro nezralost dat zapotřebí delšího sledování [37]. Očekávají se výsledky dalších studií fáze III, jako jsou KEYLYNK-001, která využívá kombinaci bevacizumabu, pembrolizumabu a olaparibu, a studie FIRST, která testuje kombinaci bevacizumabu, niraparibu a dostarlimabu [13].

PARPi v kombinaci s malými molekulami inhibujícími opravu DNA

Kombinace PARPi s inhibitory opravy DNA (DDR-DNA damage response) je zkoušena v rámci několika probíhajících studií. Studie EFFORT (NCT03579316) testuje olaparib s inhibitorem Wee1 adavosertibem, slibnou molekulou je inhibitor Chk1 prexasertib v kombinaci s olaparibem u pacientek s PARPi rezistentním onemocněním (NCT03057145). Jiné studie (EPIK-O, NCT03162627, NCT03205176) kombinují PARPi s inhibitory PI3K / AKT / mTOR signální dráhy (alpelisib), inhibitory MEK (selumetinib) a inhibitory BET (AZD5153). Cílem je zlepšení léčebné odpovědi u pacientek s rezistentními formami karcinomu [13].

PARPi nové generace

Ve fázi klinického zkoušení je PARPi nové generace saruparib. Selektivita saruparibu proti PARP1 má snížit hematologickou toxicitu, která je častým nežádoucím účinkem současných PARPi (neselektivní inhibice PARP1,2), a zachovat významnou protinádorovou aktivitu. V roce 2025 bude s účastí českých center otevřena globální studie fáze III ENGOT-ov82 / EvoPAR-Ovarian01. Pacientky s platina senzitivním recidivujícím HGSC, které v první linii užívaly PARPi a znovu zaznamenaly léčebnou odpověď na platinovou chemoterapii, budou randomizovány na základě pozitivitu BRCA/HRD do ramene se saruparibem +/- bevacizumabem proti placebu (tzn. PARPi po PARPi).

K optimálnější selekci by měla pomoci zejména standardizace HRD testování v ČR. Pro malou skupinu může být kurativní léčbou radikální operace a platinová chemoterapie. Významná je skupina BRCAmut, která po PARPi dosáhne dlouhodobé nebo trvalé léčebné odpovědi. Na druhé straně spektra jsou pacientky, které progredují rychle, již v prvním roce léčby PARPi (bad BRCA). Mutace *BRCA1,2* nejsou identické, oba geny *BRCA* jsou rozsáhlé, obsahují mnoho exonů a rozdílné lokalizace mutací mají rozdílný prognostický význam a různou odpověď na léčbu [38]. V současnosti se však rozdíly mezi geny (*BRCA1* vs. *BRCA2*) ani typ mutace v klinické praxi jako prediktivní faktor pro volbu léčby nevyužívají. Zásadní pro zlepšení přežití pacientek s HGSC ovaria bude identifikace spolehlivých prediktivních biomarkerů a nalezení správné posloupnosti kombinované léčby.

Literatura

- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017; 355(6330): 1152–1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
- D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair* 2018; 71: 172–176. doi: 10.1016/j.dnarep.2018.08.021.
- Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035): 913–917. doi: 10.1038/nature03443.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434(7035): 917–921. doi: 10.1038/nature03445.
- Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol* 2024; 35(3): 248–266. doi: 10.1016/jannonc.2023.11.015.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
- Gonzalez-Martin 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. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
- 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; 41(3): 609–617. doi: 10.1200/JCO.22.01549.
- Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023; 189: 112908. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.024.
- 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; 35(11): 981–992. doi: 10.1016/jannonc.2024.08.2241.
- 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. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 681–692. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.005.
- Hockings M, Miller RE. The role of PARP inhibitor combination therapy in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231173183. doi: 10.1177/17588359231173183.
- Du Bois A, Sehouli J, Vergote I et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl 15): 6000. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000.
- Gonzalez-Martin A, Harter P, Leary A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(10): 833–848. doi: 10.1016/jannonc.2023.07.011.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA et al. 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; 22(5): 620–631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5.
- Matulonis U, Herrstedt J, Oza A et al. Final overall survival and long-term safety in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer (LBA 6). *Gynecol Oncol* 2023; 176 (Suppl 1): S31–S32.
- Friedlander M, Matulonis U, Gourley C et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018; 119(9): 1075–1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y.
- ZeJula (niraparib) full prescribing information 2022. [online]. Dostupné z: [https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20\(niraparib\)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf](https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20(niraparib)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf).
- Rubraca. 2022 [online]. Dostupné z: <https://d18rn0p25nwr6d.cloudfront.net/CIK-0001466301/c27075d6-6d64-42e0-af52-a7b855dc2748.pdf>.
- Lynparza. 2023 [online]. Dostupné z: <https://www.lynp-arzahcp.com/content/dam/physician-services/us/590-lynp-arza-hcp-branded/hcp-global/pdf/solo3-dhcp-final-signed.pdf>.
- Sava J. FDA requests limited use for niraparib in patients without gBRCAm. 2022 [online]. Dostupné z: <https://www.targetedonc.com/view/fda-requests-limited-use-for-niraparib-in-patients-without-gbrcam>.
- Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OREO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. *Ann Oncol* 2023; 34(12): 1152–1164. doi: 10.1016/jannonc.2023.09.3110.
- Burdett NL, Willis MO, Alsop K et al. Multiomic analysis of homologous recombination-deficient end-stage high-grade serous ovarian cancer. *Nat Genet* 2023; 55(3): 437–450. doi: 10.1038/s41588-023-01320-2.
- Rose PG, Yao M, Chambers LM et al. PARP inhibitors decrease response to subsequent platinum-based chemotherapy in patients with BRCA mutated ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2021; 32(10): 1086–1092. doi: 10.1097/CAD.0000000000001219.
- Frenel JS, Kim JW, Aryal N et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Ann Oncol* 2022; 33(10): 1021–1028. doi: 10.1016/jannonc.2022.06.011.
- Mateo J, Lord CJ, Serra V et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 2019; 30(9): 1437–1447. doi: 10.1093/annonc/mdz192.
- Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1409–1419. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30515-7.
- Liu JF, Barry WT, Birrer M et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4): 551–557. doi: 10.1093/annonc/mdz018.
- Elyashiv O, Ledermann J, Parmar G et al. ICON 9-an international phase III randomized study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer following a response to platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 134–138. doi: 10.1136/ijgc-2020-002073.
- Moore KN, Bookman M, Sehouli J et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol* 2021; 39(17): 1842–1855. doi: 10.1200/JCO.21.00306.
- Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A et al. Atezolizumab combined with bevacizumab and platinum-based therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(30): 4768–4778. doi: 10.1200/JCO.23.00529.
- Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 1034–1046. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00216-3.

34. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1218–1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.
35. Selle F, Rubio MJ, Kommoss S et al. Impact of BRCA mutation status on efficacy of atezolizumab combined with platinum-based chemotherapy and maintenance niraparib for late-relapsing recurrent ovarian cancer: subgroup analysis of the ENGOT-Ov41/GEICO 69-O/ANITA phase 3 trial. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(Suppl 1): A574–A575. doi: 10.1136/ijgc-2024-ESGO.1119.
36. Monk BJ, Oaknin A, O'Malley DM et al. LBA30 ATHENA-COMBO, a phase III, randomized trial comparing rucaparib (RUCa) + nivolumab (NIVO) combination therapy vs RUCa monotherapy as maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2024; 35: S1223–S1224. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2269.
37. Harter P, Trillsch F, Okamoto A et al. Durvalumab with paclitaxel/carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(Suppl 17): LBA5506. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5506.
38. Labidi-Galy SI, Rodrigues M, Sandoval JL et al. Association of location of BRCA1 and BRCA2 mutations with benefit from olaparib and bevacizumab maintenance in high-grade ovarian cancer: phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial subgroup exploratory analysis. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 152–162. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.003.