

## Olaparyb – nowe możliwości terapii onkologicznej

### *Olaparib – new opportunities in oncological therapy*

Marta Grzebalska<sup>1</sup>, Joanna Stanisławiak-Rudowicz<sup>2,3</sup>, Edyta Szalek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Olaparyb jest nowym lekiem onkologicznym, którego mechanizm działania polega na inhibicji polimerazy poli(ADP-rybozy). Po raz pierwszy został zarejestrowany w 2014 roku do leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją *BRCA1/2*. Nosicielstwo mutacji *BRCA* może przyczynić się do rozwinięcia innych nowotworów, takich jak: rak piersi, rak trzustki czy rak prostaty. Zebrano wyniki badań klinicznych, w których przebadano wpływ olaparybu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji lub poprawę całkowitej patologicznej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, mierzonych za pomocą odsetka obiektywnych odpowiedzi, u pacjentów z mutacją genów *BRCA*. Najlepsze wyniki odnotowano u pacjentek z rakiem jajnika. Badania kliniczne SOLO (1-3) potwierdziły skuteczność olaparybu, bez pogorszenia komfortu życia. Zauważono, że olaparyb działa skuteczniej u pacjentek, które są nowo zdiagnozowane i nie mają silnie zniszczonego organizmu chemioterapią. W przypadku pacjentek z *BRCA* – dodatnim rakiem piersi, w badaniach OlampiAD i GeparOla nie odnotowano znaczącej korzyści ze stosowania inhibitorów PARP. Podobne wyniki uzyskano w badaniu POLO u pacjentów z *BRCA* – dodatnim rakiem trzustki. Badania PROfound, PROpel oraz TOPARP-A przeprowadzone u mężczyzn z rakiem prostaty niewrażliwym na kastrację chemiczną wykazały potencjał inhibitorów polimerazy poli (ADP-rybozy) w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, mierzalne za pomocą PSA w surowicy lub metodą radiograficzną. Badania wskazują korzyści stosowania olaparybu u pacjentów z rakiem i obecnością mutacji *BRCA*, mimo, że wyniki nie są w pełni zadowalające. (*Farm Współ* 2021; 14: 99-108) doi: doi: 10.53139/FW.20211413

Słowa kluczowe: olaparyb, rak jajnika, rak piersi, rak trzustki, rak prostaty, badania kliniczne

### Abstract

Olaparib is a new oncological drug, which is orally administered poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor. It was first approved in 2014 for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive ovarian cancer with the *BRCA1/2* mutation. Carrying the *BRCA* mutation may lead to development of other cancers e.g., breast, pancreatic or prostate cancer. The results of clinical trials investigating efficacy of olaparib on the prolongation of progression-free survival (PFS), overall survival (OS) or increase of pathological complete response (pCR) and partial response (PR), measured by overall response rate (ORR), to treatment in *BRCA*-mutated patients have been pooled. The best results were recorded in patients with an ovarian cancer. SOLO (1-3) clinical trials confirmed olaparib efficacy without significant reduction in the quality of life. Olaparib has been found to be more effective in newly diagnosed patients who are not severely damaged by aggressive chemotherapy. For patients with *BRCA* positive breast cancer, no significant benefit was seen from PARP inhibitor in the OlampiAD and GeparOla studies. Similar results were recorded in POLO trial in patients with pancreatic cancer and *BRCA1/2* mutation. PROfound, PROpel and TOPARP-A trials in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) have demonstrated the potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors to increase PFS and OS measured by

serum PSA concentration or by radiography. Clinical trials show benefits of olaparib in patients with *BRCA*-mutated cancers, although the results are not fully satisfactory. (*Farm Współ* 2021; 14: 99-108)doi: 10.53139/FW.20211413

*Keywords: olaparib, ovarian cancer, breast cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, clinical trials*

## Wstęp

Olaparyb jest pierwszym lekiem zatwierdzonym przez FDA do stosowania u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika oraz mutacjami w obrębie genów *BRCA* [1]. W tym wskazaniu do leczenia uzyskał swoją pierwszą rejestrację w 2014 roku. Trzy lata później, w 2017 roku, rejestracja powiększyła się o terapię podtrzymującą u pacjentek, które zakończyły chemioterapię z odpowiedzią na leczenie związkami platyny [2]. Mechanizm działania polega na inhibicji polimerazy poli (ADP – rybozy) (PARP, ang. *Poly (ADP-ribose) polymerase*) [1]. PARP jest enzymem, który bierze czynny udział w naprawie DNA. Inhibicja PARP wiąże się z zahamowaniem efektywnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA. Olaparyb uniemożliwia odłączenie polimerazy od zmodyfikowanego przez nią DNA, co w konsekwencji hamuje dostęp do nici enzymom naprawiającym DNA przez wycięcie zasad. Podczas replikacji, gdy widełki replikacyjne napotykać kompleks PARP-DNA dochodzi do pęknięcia drugiej nici [3]. Odkryto sześć głównych ścieżek naprawy DNA. Cztery z nich to: pęknięcia jednoniciowego DNA (SSBs, ang. *Single Stranded DNA Breaks*), naprawa przez wycinanie zasad (BER, ang. *Base Excision Repair*), naprawa przez wycinanie nukleotydów (NER, ang. *Nucleotide Excision Repair*), naprawa niedopasowana (MMR, ang. *Mismatch Repair*) [4]. U pacjentów wrażliwych na inhibitory PARP (np. olaparyb, talazoparyb), dochodzi do kumulacji pęknięć DNA, których nie można precyzyjnie naprawić z powodu defektu rekombinacji homologicznej [3]. Pacjenci z mutacją w obrębie *BRCA1* i *BRCA2* są wrażliwi na zahamowanie PARP, ponieważ skuteczna naprawa metodą rekombinacji homologicznej wymaga sprawnych enzymów *BRCA1/2* [5]. Mutacje obejmujące powyższe geny predysponują do powstawania nowotworów m.in. piersi i/lub jajników [3].

## Wskazania

Produkt Lynparza (olaparyb) jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów, którzy wykazują wrażliwość na chemioterapię złożoną ze związków platyny i zdiagnozowano u nich:

zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika i/lub jajowodu; pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją *BRCA*; nawrotowego raka nabłonkowego jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją genów *BRCA* lub z podejrzeniem mutacji genów *BRCA*, którzy wcześniej przeszli co najmniej jedną linię chemioterapii oraz u pacjentek po wznowie choroby. Ponadto, wskazaniem do zastosowania olaparybu jest złośliwy *gBRCAm*, HER-2 ujemny rak piersi z przerzutami, u pacjentów, którzy przechodzili chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym lub w celu zmniejszenia przerzutów. Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów ze złośliwym gruczolakiem trzustki z przerzutami *gBRCAm*, u których przez co najmniej 16 tygodni choroba nie postąpiła, jest nowym wskazaniem do zastosowania produktu Lynparza [1].

Głównym wskazaniem leku Lynparza jest leczenie podtrzymujące zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej u kobiet z mutacją genów *BRCA 1 i 2*. Zauważono jednak tendencję olaparybu w wydłużeniu PFS (ang. *Progression-free survival*) olaparybu w leczeniu raka piersi, raka trzustki i raka prostaty [6], bowiem liczne badania kliniczne potwierdzają korzyści stosowania olaparybu w innych wskazaniach niż pierwotne [5].

## Rak jajnika

Rak jajnika jest diagnozowany najczęściej w zaawansowanym stadium choroby [7]. Jest najbardziej śmiertelnym nowotworem występującym u kobiet oraz związanym z układem rozrodczym [8,9]. W 2020 roku na świecie zdiagnozowano 313 959 przypadków raka jajnika, zmarło 207 252 chorych. Rak jajnika znajduje się na 9 miejscu biorąc pod uwagę 10 najwyższych, standaryzowanych względem wieku wskaźników zachorowalności i śmiertelności wśród nowotworów [10]. W Polsce w 2018 roku odnotowano 3734 zachorowań (współczynnik surowy 18,83, współczynnik standaryzowany 10,68), co stanowiło 4,5% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów u kobiet

w tym czasie. Rak jajnika znajduje się na 5 miejscu wśród raków u kobiet w Polsce [11].

Leczenie raka jajnika bazuje na zabiegu operacyjnym [7]. Standardowo zabieg obejmuje usunięcie macicy z przydatkami, wyrostka robaczkowego (w przypadku typu śluzowego), sieci większej, a także pobranie wycinków z węzłów biodrowo-zaślonowych i okołoaortalnych, z otrzewnej oraz wykonanie licznych wymazów. U młodych kobiet, u których choroba nie jest silnie zaawansowana, można zastosować leczenie oszczędzające, w celu zachowania zdolności prokreacyjnych. Jedynie pacjentki z rakiem o zróżnicowaniu histologicznym G1 oraz FIGO I mogą być poddane leczeniu oszczędzającemu. Taki typ leczenia przyczynia się do pogorszenia rokowania w porównaniu do standardowego zabiegu operacyjnego i należy poinformować pacjentki o ryzyku [7,11]. Chemioterapię wprowadza się po cytoredukcji. Gdy operacja nie jest możliwa z powodu zaawansowania choroby lub innych przeciwwskazań (np. zatorowość płucna), wprowadza się chemioterapię neoadjuwantową. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej, biochemicznej i obrazowej na zastosowane leczenie przeprowadza się zabieg cytoredukcyjny [7,12]. U pacjentek, po zabiegu operacyjnym podaje się najczęściej 6 kursów chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu oraz pochodnych platyny [2,7,11]. U chorych w stopniu IV FIGO, stopniu III z resztkami nowotworowymi powyżej 1 cm po zabiegu operacyjnym czy w leczeniu neoadjuwantowym dodatkowo wprowadza się bewacyzumab. Odpowiedź na leczenie związkami platyny u pacjentek z mutacją *BRCA1/2* predysponuje do włączenia olaparybu do 8 tygodni po zakończeniu leczenia cytostatykami [2,7].

Olaparyb wykazał skuteczność w terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym i/lub nawracającym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których stwierdzono uszkodzenie linii zarodkowej lub somatycznej mutacji genu *BRCA* oraz całkowitą bądź częściową odpowiedź na leczenie związkami platyny [1,4].

### Badanie kliniczne SOLO1

Badanie SOLO1 badało wpływ olaparybu na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u nowozdiagnozowanych pacjentek, u których potwierdzono zaawansowanego raka jajnika oraz mutację *BRCA1* i/lub *BRCA2*. W badaniu wzięło udział 391 kobiet. Pacjentki były badane w kilku podgrupach sklasyfikowanych na podstawie: odpowiedzi klinicznej

po chemioterapii związkami platyny, rodzaju operacji chirurgicznej, której poddała się pacjentka, stanu choroby po operacji oraz statusu mutacji *BRCA* [4,13-15].

Badanie wykazało, że terapia olaparybem wpływa korzystnie na PFS oraz zmniejsza ryzyko zgonu u pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA1* i/lub *BRCA2*. Redukcja ryzyka progresji lub śmierci w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy *placebo* wyniosła 70%. We wszystkich podgrupach klinicznych PFS był zbliżony i wzrastał o 56-69%. Czas wolny od progresji choroby u pacjentek z mutacją *BRCA* wydłużył się aż o 80%. *Follow-up* po 41 miesiącach; w ramieniu z olaparybem PFS wyniósł 56 miesięcy, w ramieniu *placebo* mediana PFS wynosi 13,8 miesiąca. Wśród pacjentek leczonych lekiem Lynparza, 48% było wolnych od progresji choroby po 5 latach. W SOLO1 nie osiągnięto jeszcze OS (ang. *Overall survival*). Badanie potwierdza korzyści stosowania olaparybu u nowozdiagnozowanych pacjentek, których organizm nie został wyniszczony w wyniku silnej i długiej chemioterapii. Nie odnotowano znaczącej różnicy w odpowiedzi na olaparyb pomiędzy podgrupami klinicznymi. Oznacza to, że niezależnie od zastosowanego wcześniej leczenia olaparyb wydłużył czas wolny od progresji we wszystkich podgrupach klinicznych w porównaniu do grupy *placebo* [4,13-15].

### Badanie kliniczne SOLO2

W badaniu SOLO2 analizowano pacjentki z rakiem jajnika wrażliwym na związki platyny oraz potwierdzoną mutacją *BRCA1/2*, które otrzymały co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny. Pacjentki, zrandomizowane w stosunku 2:1, otrzymywały olaparib ( $2 \times 150$  mg/12h) lub tabletki z *placebo*. W badaniu wzięło udział 295 pacjentów, z czego 196 przyjęło olaparyb [16]. Celem badania było sprawdzenie, czy jest możliwe wydłużenie PFS bez znaczącego pogorszenia jakości życia leczonych pacjentów [17].

Badanie wykazało, że mediana PFS ramienia przyjmującego I-PARP była znacząco dłuższa (19,1 miesiąca) niż u pacjentek z ramienia *placebo* (5,5 miesiąca) oraz wydłużenie mediany OS o 12,9 miesiąca *vs placebo*. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w stopniu 3 lub wyższym wg skali CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) była anemia, neutropenia oraz astenia. W grupie z *placebo* odnotowano przypadki zaparc i odczucia

przeszkody występującej w jelitach. U jednej pacjentki z grupy olaparybu odnotowano działanie niepożądane związane z leczeniem, ostrą białaczkę szpikową, które zakończyło się śmiercią [16]. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o niewielkim nasileniu było zmęczenie, nudności oraz wymioty [17].

### Badanie kliniczne SOLO3

Badanie porównuje skuteczność olaparybu i liposomalnej doksorubicyny u pacjentek z mutacją *BRCA1/2*, które nie wykazały odpowiedzi na leczenie związkami platyny [18, 19].

Pacjentki randomizowano w stosunku 2:1. W badaniu wzięło udział 266 uczestniczek. Pierwsza część, 178 kobiet, przyjmowała olaparyb (300 mg/12h tabl.). Pozostałe, 88 badanych, otrzymały pegylowaną liposomalną doksorubicynę, paklitaksel, gemcytabinę lub topotekan [18,19].

Jako główny pomiar wyników przyjęto odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *Overall response rate*). Odpowiedź oceniono za pomocą skali RECIST 1.1. (ang. *Respond Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Jako ORR uznaje się liczbę uczestników badania, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą (CR, ang. *Complete response*) lub częściową (PR, ang. *Partial response*) [19].

SOLO3 wykazało wyższe ORR w grupie olaparybu w porównaniu do grupy stosującej chemioterapię (72% v 50%). Potwierdziło również zmniejszone o 38% ryzyko progresji choroby u pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu do ramienia komparatora (PFS 13,4 v 8-9 miesięcy). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności, zmęczenie, anemia oraz wymioty i biegunka w grupie olaparybu oraz zmęczenie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, neutropenia, anemia i nudności w grupie chemioterapii [18,19].

### Rak piersi

Rak piersi charakteryzuje się zróżnicowaniem pod względem biologicznym oraz klinicznym [6]. Co roku raka piersi diagnozuje się 1,7 miliona przypadków na całym świecie [20]. Statystyka powyższa obowiązywała w 2012 roku wg GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Observatory*). W roku 2020 odnotowano aż 2 261 419 nowych przypadków raka piersi, co stanowi 24,5% nowych przypadków raka wśród kobiet i 11,7% u obu płci na świecie [10]. Nie ma znaczącej różnicy w zachorowalności na raka piersi pomiędzy kontynentami.

W 2020 roku największą zachorowalność odnotowano na kontynencie Afryki – 29,5% nowych przypadków u kobiet, 16,8% nowych przypadków u obu płci [21]. Najniższą zachorowalność na raka piersi w 2020 roku odnotowano w Oceanii – 22% nowych przypadków u kobiet, 10,2% nowych przypadków u obu płci [22]. Ryzyko powstania raka piersi u kobiet, którym potwierdzono mutację w genach *BRCA*, waha się od 45-75% w zależności od wieku. Liczba zachorowań rośnie od 40 roku życia, osiągając szczyt u kobiet w wieku 60 lat [6,23].

Najgorsze rokowanie ze wszystkich podtypów reprezentuje potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, ang. *Triple Negative Breast Cancer*). Wyróżnia się w nim brak ekspresji receptora estrogenowego (ER, ang. *Estrogen Receptor*), brak ekspresji receptora progesteronu oraz receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Ten typ nowotworu stanowi 15-20% wszystkich nowotworów piersi. 5-10% pacjentek z TNBC jest nosicielkami mutacji linii *BRCA1/2*, co nadaje im wrażliwość na związki platyny oraz inhibitory PARP [24]. Ryzyko nowotworzenia w obrębie piersi u mężczyzn z mutacją genu *BRCA2* wynosi 7-8%. W przypadku *BRCA1* ryzyko zachorowania stanowi 1%. U mężczyzn diagnozowanych na raka piersi, odsetek nosicieli mutacji *BRCA* to 14% potwierdzonych przypadków [25].

Rekomendowanym leczeniem jest mastektomia oraz chemioterapia bazująca na antracyklinach lub/i taksoidach. W przypadku potwierdzenia mutacji w obrębie genów *BRCA* do leczenia rozważa się włączenie związków platyny. Odpowiedź na zastosowane leczenie predysponuje pacjentki do dalszego leczenia olaparybem [26].

### Badanie kliniczne OlampiAD

OlampiAD badało skuteczność stosowania olaparybu w monoterapii u pacjentów z przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi posiadających odziedziczoną mutację *BRCA*. W badaniu wzięło udział 302 uczestników [4,24,27,28].

Pacjentów randomizowano do: ramię eksperymentalne przyjmujące olaparyb (tabl.) 300 mg/12h (205 pacjentek) oraz aktywnego komparatora, w którym pacjentki były leczone kapecytabiną (2500 mg/m<sup>2</sup> w dwóch dawkach) przez 14 dni, powtarzane co 21 dni; winorelbiną (30 mg/m<sup>2</sup>) w 1 i 8 dniu leczenia, powta-

rzane co 21 dni lub eribuliną (1,4 mg/m<sup>2</sup>) w 1 i 8 dniu leczenia, powtarzane co 21 dni (97 pacjentek) [24,28].

Wynik mierzono jako PFS za pomocą skali RECIST 1.1. Badanie radiologiczne przeprowadzono co 6 tygodni przez 24 tygodnie, a po tym czasie regularnie co 12 tygodni do momentu potwierdzenia progresji choroby. Maksymalny czas trwania badania to 30 miesięcy. Zauważono, że pacjentki, które nie stosowały wcześniej radykalnej chemioterapii uzyskały lepszą odpowiedź na zastosowany olaparyb. Stwierdzono wydłużenie PFS u chorych leczonych olaparybem (7,0 miesiąca w porównaniu do 4,2 miesiąca w grupie z aktywnym komparatorem) oraz wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), który wyniósł 59,9% w ramieniu z olaparybem i 28,8% w ramieniu kontrolnym. Profil toksyczności był podobny jak w innych badaniach [24,28,29].

### Badanie kliniczne GeparOla

GeparOla badało skuteczność i bezpieczeństwo połączenia paklitakselu z olaparybem w porównaniu do połączenia paklitakselu z karboplatiną poprzedzonych 4 kursami chemioterapii złożonej z epirubicyny i cyklofosfamidu jako chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi i HDR (ang. *Homologous Recombination Deficiency*) [4,30,31].

W obu grupach, badanie zostało poprzedzone leczeniem 4 kursami epirubicyny (90 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup>) podawanych co 2 lub 3 tygodnie. W ramieniu eksperymentalnym pacjentki otrzymywały co tydzień wlew z paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup>) w połączeniu z olaparybem (100 mg/12h) przez 12 tygodni. Ramię obejmowało 65 pacjentek. W grupie komparatora 37 pacjentek otrzymało co tydzień wlew z paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup>) z wlewem karboplatyny w dawce zgodnej z AUC. Badanie prowadzono do zabiegu chirurgicznego, progresji choroby, znacznej toksyczności lub cofnięcia zgody pacjentki. Badane stratyfikowano w zależności od statusu ekspresji receptorów hormonalnych (HR+ vs HR- ang. *Hormon Receptor*) oraz wieku (<40 r.ż. vs ≥40 r.ż.) [4,30,31].

Patologiczna odpowiedź całkowitą piersi i węzłów chłonnych (ypT0/is ypN0) zdefiniowano jako brak mikroskopowych dowodów na obecność inwazyjnych, żywych komórek rakowych we wszystkich wyciętych tkankach. Wynik pCR (ang. *Pathological Complete Response*) w ramieniu badawczym wyniósł 55,1%, a w ramieniu komparatora pCR = 48,6. Najwyższe wartości odpowiedzi całkowitej w ramieniu olaparybu

odnotowano w grupie pacjentek poniżej 40 roku życia. (wiek <40 r.ż. vs ≥40 r.ż.: 76,2 vs 45,8%). Uzyskane wyniki wymagają dalszych badań [4,30,31].

### Rak trzustki

Rak trzustki jest nowotworem o wysokiej śmiertelności i niewielkiej puli efektywnych terapii. Wskaźnik przeżycia po pięciu latach od diagnozy to około 9% zdiagnozowanych przypadków, a średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi około 6 miesięcy [4,32]. W 2020 roku na świecie odnotowano 495 773 nowych przypadków raka trzustki, co stanowi 2,6% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów, w tym czasie oraz 466 003 przypadków śmiertelnych, dzięki czemu rak trzustki stanowił 7 przyczynę śmiertelności na raka w skali światowej [10]. W Polsce w 2018 roku odnotowano 2001 zachorowań na raka trzustki u kobiet oraz 1836 zachorowań u mężczyzn, co stanowi około 3% wszystkich przypadków nowotworów [11,32].

Jedyną szansą na wyzdrowienie jest zastosowanie terapii radykalnej opartej w głównej mierze na resekcji chirurgicznej. Niespełna 20% zdiagnozowanych pacjentów może być operowanych. Dzieje się tak głównie dlatego, że z powodu skąpoobjawowego przebiegu nowotworu, guz wykrywa się zazwyczaj, gdy jest zaawansowany, nacieka główne naczynia lub obecne są odległe przerzuty [4,11]. Sama operacja nie daje pewności wyleczenia i zdarzają się wznovy. W związku z tym, stosuje się leczenie uzupełniające składające się z chemioterapii lub chemioterapii i radioterapii. W chemioterapii adjuwantowej (stosowanej po operacji) podaje się pacjentom głównie gemcytabinę lub 5-fluorouracyl (5-FU) [11,33]. Wśród innych schematów wyróżnia się: 5-FU z LV (leukoworyna), gemcytabinę w połączeniu z erlotynibem, FOLFIRINOX (5-FU, leukoworyna, irynotekan, oksaliplatyna), nab-paklitaksel z gemcytabiną oraz oksaliplatynę z 5-FU [32]. Leczenie neoadjuwantowe (stosowane przed zabiegiem resekcji) stosuje się głównie u pacjentów z lokalnie umiejscowionym nowotworem. U pacjentów z zaawansowanym i nieoperacyjnym rakiem trzustki stosuje się leczenie paliatywne oparte na chemioterapii. Jako podstawowy lek stosuje się gemcytabinę, samą lub w połączeniu z kapecytabiną i erlotynibem, bądź pochodną platyny. U chorych, których ogólny stan określa się jako dobry, można zastosować leczenie wielolekowe np. FOLFIRINOX, nab-paklitaksel i gebcytabinę, FOLFOX (fluoropirymidyna z oksaliplatyną).

Chemioterapia, podobnie jak w leczeniu radykalnym, może być stosowana w połączeniu z radioterapią (radiochemioterapia). Ponadto, ważnym aspektem jest leczenie niewydolności trzustki wewnątrzwydzielniczej (cukrzyca) i zewnątrzwydzielniczej (suplementacja enzymów trzustkowych) [11,32].

Analizy genomowe zidentyfikowały cztery geny powodujące raka trzustki: *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* oraz *SMAD4*. Mimo to, żaden z nich nie stał się celem molekularnym leczenia. Wśród innych genów związanych z genetyczną podatnością na raka trzustki wyróżniono m.in. *BRCA1* i *BRCA2*. W przypadku pacjentów, u których rodzinnie występował rak trzustki zaobserwowano mutację *BRCA2* u 5-17% przypadków [4].

Potwierdzenie mutacji w obrębie genów *BRCA* pozwala na zastosowanie w leczeniu związków platyny [33]. Jeżeli odpowiedź na podaną chemię będzie dobra, po zakończeniu cykli wprowadza się do leczenia olaparyb [34].

W odniesieniu do NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma (Version 3 2019.6)* olaparyb przedłuża czas bez progresji nowotworu do ponad 16 tygodni przy zastosowaniu chemioterapii bazującej na związkach platyny. Inhibitory PARP dają nadzieję oraz perspektywę wydłużenia życia chorych na raka trzustki [4].

### Badania kliniczne POLO

Badania kliniczne POLO (ang. *Pancreas Cancer Olaparib Ongoing*) są obecnie w III fazie. Są to randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą kontrolowane *placebo*. Do badania przystąpiło 154 pacjentów z potwierdzoną mutacją *BRCA*, z czego 92 otrzymało olaparyb (300 mg/12h), a 62 *placebo*. Pacjentów randomizowano w stosunku 3:2 [34,35].

Wynik zmierzono jako PFS za pomocą RECIST 1.1. Maksymalny czas trwania badania to 4 lata. Wśród badanych 104 osoby zmarły w trakcie trwania badania lub nastąpiła progresja choroby nowotworowej. Zauważono, że w grupie przyjmującej I-PARP wydłużono PFS (7,4 vs 3,8 miesiąca), jednak nie na tyle, aby terapia olaparybem stała się ekonomicznie opłacalna [34 – 36]. Istnieją pacjenci wykazujący oporność na inhibitory PARP, co częściowo wyklucza tą grupę leków z zastosowania w leczeniu raka trzustki. Oporność najprawdopodobniej jest wywołana przywróceniem HRR (ang. *Homologous recombination repair*) [4].

### Rak prostaty

Rak prostaty, po raku płuc, jest drugim najczęściej diagnozowanym rakiem u mężczyzn w Polsce i na świecie. Aż 57% przypadków raków stercza, związanych jest z czynnikami dziedzicznymi [10,11,37]. W 2020 roku odnotowano 1 414 259 przypadków zachorowań na raka prostaty na świecie. Stanowi to 7,3% wszystkich nowotworów zdiagnozowanych w 2020 roku u obu płci i 14,1% nowotworów zdiagnozowanych u mężczyzn. Najwięcej przypadków odnotowano w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (29,8% wszystkich nowotworów zdiagnozowanych u mężczyzn w 2020 roku, 14,6% nowo zdiagnozowanych nowotworów niezależnie od płci w 2020 roku). Rak stercza stanowił w tym obszarze 3 główną przyczynę śmierci z powodu nowotworu. W Europie wśród mężczyzn rak prostaty był najczęściej diagnozowanym nowotworem (20,2% przypadków w 2020 roku), ale w skali obu płci stanowił 4 miejsce (10,8% przypadków) ustępując rakowi piersi (12,1% przypadków), rakowi jelita grubego (11,8% przypadków) oraz rakowi płuca (11,9% przypadków). Zdecydowanie najmniej nowotworów prostaty zdiagnozowano w 2020 roku na kontynencie azjatyckim. W skali mężczyzn rak stercza znajdował się dopiero na 5 miejscu (7,4% przypadków), a w skali obu płci nie został wyróżniony [10]. W Polsce w 2018 roku nowotwór złośliwy gruczołu krokowego był głównym rakiem diagnozowanym u mężczyzn i stanowił 19,6% przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy. W ciągu tego roku stanowił drugą z kolei przyczynę śmierci wśród pacjentów onkologicznych [11]. Nie odnaleziono markerów nowotworowych odpowiedzialnych za powstanie raka prostaty. W związku z tym, nie stosuje się terapii celowanej molekularnie, która poprawiłaby efektywność leczenia i oszczędzała organizm pacjenta [24].

Mutacje w obrębie genów *BRCA1/2* występują u niewielkiej populacji diagnozowanych mężczyzn [37]. Rak prostaty związany z mutacją *BRCA1/2* odnotowuje się jako bardziej agresywny i o gorszym rokowaniu niż rak niezwiązany z *BRCA* [25]. Raki stercza przerzutujące i odporne na kastrację chemiczną mogą korelować z posiadaniem błędów w szlaku naprawy DNA. Posiadanie tej mutacji potencjalnie wiąże się ze zwiększoną wrażliwością na związki platyny oraz inhibitorów poli (ADP-rybozy) [24]. Obecnie, dużą rolę odgrywa profilaktyka, która pozwala wykryć raka stercza we wczesnym stadium rozwoju, w momencie, kiedy nowotwór nie daje objawów. Powszechnym badaniem

jest oznaczanie swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. *Prostate – Specific Antigen*) w surowicy. Stężenie PSA w pewnym stopniu koreluje z masą guza. Coraz częściej, poza samym określeniem stężenia, bada się również kinetykę z jaką ono wrasta [38,39].

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, przynależności grupy ryzyka oraz oceny ogólnego stanu zdrowia, chorób towarzyszących czy spodziewanej długości życia pacjenta. W przypadku wczesnego raka stercza, który ogranicza się do narządu, leczenie polega na radykalnym zabiegu chirurgicznym lub radioterapii w niektórych przypadkach skojarzonej z hormonoterapią, a celem jest całkowite wyleczenie choroby. Prostatektomia bazuje na usunięciu stercza wraz z pęcherzykami nasiennymi i pobliskimi węzłami chłonnymi (węzły zaszłonowe, biodrowe zewnętrzne i biodrowe wewnętrzne). Stosuje się ją u pacjentów z T1a z niskiego lub pośredniego ryzyka, u których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lub 15 lat. Alternatywą działań chirurgicznych jest radykalna radioterapia. Można zastosować radioterapię związkami zewnętrznymi (teleradioterapia) lub brachyterapię. Napromienianie wiązką zewnętrzną dzięki rozwojowi technologicznemu umożliwia bezpieczne podanie bardzo dużych dawek napromieniania z oszczędzeniem okolicznych zdrowych tkanek. W przypadku brachyterapii nowotwór napromienia się za pomocą wprowadzonych do guza źródeł radioaktywnych. Aż 85% diagnozowanych raków prostaty wykazuje wrażliwość na leczenie hormonalne. Do samodzielnej hormonoterapii kwalifikuje się pacjentów, u których nie można było zastosować leczenia chirurgicznego lub pacjent nie wyraził na nie zgody. W innych przypadkach hormonoterapię łączy się wraz z innymi możliwościami leczenia. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego, podstawę leczenia systemowego stanowi hormonoterapia, a gdy pacjent wykazuje na nią oporność hormonoterapia II rzutu, chemioterapia, leczenie celowane molekularnie lub immunoterapia. Standardem w leczeniu raka stercza jest ablacja androgenowa. W leczeniu stosuje się leki z grupy agonistów i antagonistów gonadoliberyn (dagareliks, goserelinę), które mają hamować hormony odpowiedzialne za zwiększenie produkcji męskich hormonów; antagonistów receptorów androgenowych (flutamid, bikalutamid), aby nie doprowadzić do zaostrzenia objawów lub połączenia powyższych. Hormonooporność raka stercza objawia się postępowaniem choroby mimo leczenia hormonalnego i bardzo

niskiego stężenia testosteronu. Oporność na kastrację chemiczną kwalifikuje pacjenta do zastosowania połączenia wielu metod leczenia, a także wprowadzenia leków cytotoksycznych [11,38,39].

### Badanie kliniczne PROpel

PROpel jest badaniem klinicznym w III fazie. Bada skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję olaparybu w porównaniu do placebo w połączeniu z abirateronem u pacjentów z mCRPC (ang. *metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*), którzy nie byli poddani chemioterapii ani nie przyjmowali nowych środków hormonalnych (NHAs, ang. *New Hormonal Agents*) [40,41].

Do badania przystąpiło 904 mężczyzn, z czego 108 to pacjenci badani w Chinach. Badanych randomizowano 1:1. Ramię eksperymentalne przyjmowało olaparyb (150 mg/12h, tabl.) oraz octan abirateronu (1000 mg/24h) z prednizonem lub prednizolonem (5 mg/12h). Komparator placebo otrzymywał taką samą dawkę octanu abirateronu i sterdydu oraz placebo (150 mg/12h) [40,41].

Wynik zmierzono za pomocą rPFS (ang. *Radiological Progression Free Survival*), które zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej ocenionej za pomocą RECIST 1.1 i kryteriów PCWG3 (ang. *Prostate Cancer Working Group-3*) lub jako czas od randomizacji do śmierci pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana w ramieniu badawczym vs placebo 13,8 vs 8,2 miesiąca, wyniki nie są jeszcze dojrzałe, badanie nie zostało skończone [40,41].

### Badanie kliniczne PROfound

W badaniu wzięło udział 387 mężczyzn z mCRPC, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie NHA oraz potwierdzono u nich mutację w co najmniej jednym z 15 genów biorących udział w naprawie DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR). Pacjenci zostali rozdzieleni na dwie kohorty (A i B). Badanych randomizowano w stosunku 2:1, z czego 256 przyjęło olaparyb w dawce 300 mg dziennie (2 × 150 mg/24h). Grupom kontrolnym podano enzalutamid (160 mg/24h) lub octan abirateronu (1000 mg/24h) wraz z prednizolonem (5 mg/12h). Kohorta A składała się z pacjentów, którzy posiadali co najmniej jedną zmianę w genie *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*. Kohorta B to 142 pacjentów z co najmniej jedną mutacją w grupie innych, z góry określonych, 12 genów odpowiadających za HRR [42,43].

Mediana czasu trwania całkowitego przeżycia w kohorcie A wyniosła 19,1 miesiąca podczas stosowania olaparybu oraz 14,7 miesiąca w grupie kontrolnej. W kohorcie B mediana czasu trwania całkowitego przeżycia wyniosła 14,1 w grupie przyjmującej I-PARP i 11,5 miesiąca w grupie kontrolnej [42]. Jedynie czterech pacjentów z grupy B – dwóch przyjmujących olaparyb oraz dwóch z grupy kontrolnej – wykazało jakąkolwiek odpowiedź radiograficzną. Różnica między kohortami jest znaczna – jedynie w kohorcie A stwierdzono przeżycie wolne od progresji radiologicznej według ślepej niezależnej oceny centralnej (BICR, ang. *Blinded Independent Central Review*). Guza oceniano radiograficznie co 8 tygodni – mediana czasu leczenia dla pacjentów z kohorty A w ramieniu z olaparybem wyniosła 7 miesięcy w porównaniu do 4 miesięcy w ramieniu *placebo* [43]. Wynik badania wykazał, że podanie olaparybu pacjentom z mutacją *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM* wydłuża rPFS o 75% [42,43].

#### Badanie kliniczne TOPARP – A

TOPARP-A jest badaniem, w którym poszukuje się markerów nowotworowych, których można by użyć w leczeniu zaawansowanego raka prostaty [46]. W badaniu pierwotnie wzięło udział 50 mężczyzn z przerzutującym, opornym na kastrację chemiczną rakiem prostaty (mCRPC, ang. *metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*). Pacjenci byli oporni na prowadzone wcześniej leczenie hormonalne, a choroba progresowała. Nowotwory stercza zostały przebadane histologicznie oraz potwierdzono, że biorący udział w badaniu pacjenci nie stosowali wcześniej związków platyny, cyklofosfamidu, mitoksantronu ani inhibitorów PARP. Pacjentom podawano 400 mg olaparybu dwa razy na dobę, a skuteczność stosowanego leczenia badano co 12 tygodni za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; całego ciała, pomiaru PSA i krążących komórek guza [24,44,45].

U 11 z 49 pacjentów stężenie PSA zmalało o 50% lub więcej. Potwierdzono redukcję krążących komórek guza do < 5 komórek w 7,5 mL krwi u 14 pacjentów. U 6 pacjentów z 32, u których choroba na początku badania była mierzalna według RECIST w wersji 1:1, potwierdzono częściową odpowiedź radiologiczną. W badaniu klinicznym TOPARP-A zastosowany I-PARP, olaparyb, wywołał częściową odpowiedź (PR, ang. *Partial response*) wg RECIST 1:1 na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów ze zmutowanymi genami odpowiedzialnymi za naprawę DNA [24,44-46].

#### Wnioski

Inhibitory PARP mogą mieć szersze zastosowanie niż pierwotnie zakładano [3,5]. Większość przeprowadzonych badań klinicznych, wykazuje, że olaparyb oraz leki o tym samym mechanizmie działania, wydłużają PFS, OS oraz zwiększają CR i PR bez jednoczesnego, negatywnego wpływu na komfort życia. Działania niepożądane w większości przypadków występowały o nieznacznym nasileniu. Najczęściej odnotowywano nudności, wymioty oraz zmęczenie. Silniejsze działania niepożądane, takie jak anemia, neutropenia oraz astenia zmniejszono skutecznie przez redukcję dawki leku [16,17]. Najlepsze wyniki odnotowano u pacjentek z rakiem jajnika oraz mutacją *BRCA*. Wykazano znaczące wydłużenie PFS i OS w badaniu SOLO2 (PFS: 19,1 vs 5,5 miesiąca; OS: wydłużenie mediany o 12,9 miesiąca vs *placebo*) oraz wyższe ORR i PFS w SOLO3 (ORR: 72 v 50%; PFS: 13,4 v 8-9 miesięcy). W badaniu SOLO1 mediana OS w ramieniu z olaparybem nie została jeszcze osiągnięta, ale 48% pacjentek leczonych lekiem *Lynparza* było wolnych od progresji po 5 latach, mediana PFS 56 miesięcy vs 13,8 miesiąca *placebo* [4,13-19,47]. I-PARP mają potencjał w leczeniu pacjentów z mCRPC. Do tej pory nie znaleziono markerów nowotworowych raka prostaty, ale u pacjentów z potwierdzoną mutacją *BRCA*, zastosowanie I-PARP w przypadku oporności nowotworu na kastrację chemiczną, dało obiecujące wyniki potwierdzone pomiarami PSA i/lub odpowiedzią radiograficzną: PROpel (rPFS: 13,9 v 8,2 miesiąca), PROfound (rPFS: 7,39 v 3,55 miesiąca), TOPARP-A (zwiększenie PR, dane jeszcze niedojrzałe) [40-46]. Badania przeprowadzone na pacjentkach z potrójnie ujemnym rakiem piersi z mutacją w obrębie genów *BRCA* i/lub *HER2*-ujemnym rakiem piersi i/lub HDR nie wykazały istotnie korzystnych różnic w ORR (OlampiAD: 59,9 v 28,8%), PFS (OlampiAD: 7,0 v 4,2 miesiąca) i pCR (GeparOla: 55,1 v 48,6%) po zastosowaniu inhibitorów PARP (olaparybu) w porównaniu do grupy kontrolnej [4,24,27,28,30, 31]. Znaczącego wydłużenia PFS (7,4 v 3,8 miesiąca) i OS (18,9 v 18,1 miesiąca) nie odnotowano również w badaniu POLO, które dotyczyło pacjentów z rakiem trzustki i mutacją *BRCA* [34-36]. Założono, że brak rezultatów powiązany jest z alternatywną ścieżką naprawy DNA, która doprowadza do oporności na I-PARP [4]. Na odpowiedź na leczenie miał wpływ stan pacjentów i ilość zabiegów oraz cykli chemioterapii, którym zostali poddani od czasu diagnozy do momentu wzięcia udziału w badaniach. W przypadku



chorych z rakiem jajnika oraz rakiem piersi, pacjentki, które zostały leczone olaparibem możliwie wcześniej od momentu diagnozy, po co najmniej 1 zakończonej linii chemioterapii, lepiej reagowały na zastosowaną terapię niż pacjentki, których organizm był znacznie osłabiony w wyniku przejścia wielu linii agresywnego leczenia [4,13-15,24,28,29].

Konflikt interesów/Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Edyta Szalek  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań  
☎ (+48 61) 668 78 57  
✉ szalekedyta@wp.pl

### Piśmiennictwo/References

1. US Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Reference ID: 4206580, 2014.
2. Kurnit KC, Coleman RL, Westin SN, Using PARP Inhibitors in the Treatment of Patients with Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(12):1.
3. Sakamoto I, Hirotsu Y, Nakagomi H, et al. Durable response by olaparib for Japanese patient with primary peritoneal cancer with multiple brain metastases: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(3):743-7.
4. Zhu H, Wei M, Xu J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer.* 2020;19(1):49.
5. Carruthers R, Chalmers AJ, The potential of PARP inhibitors in neuro-oncology. *CNS Oncol.* 2012;(1):85-97.
6. Pascual T, Gonzalez-Farre B, Teixidó C, et al. Significant Clinical Activity of Olaparib in a Somatic BRCA1-Mutated Triple-Negative Breast Cancer With Brain Metastasis. *JCO PO.* 2019;(3):1-6.
7. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika *Curr Gynecol Oncol* 2017;15(1):5-23.
8. Lisio MA, Fu L, Goyeneche, A, et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):952.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
10. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
11. Krajowy Rejestr Nowotworów
12. Narod, S, Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016;13:255-61.
13. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01844986
14. 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(30):3528-37.
15. Miller RE, Cruz SM, Ledermann JA. Olaparib maintenance for first-line treatment of ovarian cancer: will SOLO1 reset the standard of care? *Future Oncol.* 2019;15(16):1845-53.
16. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, 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 double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84.
17. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1126-34.
18. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum – Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA 1/2 Mutation (SOLO3): A Randomised Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1164-74.
19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02282020
20. Winters S, Martin C, Murphy D, et al. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Approaches to Understanding Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1-32.
21. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/903-africa-fact-sheets.pdf>
22. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/909-oceania-fact-sheets.pdf>
23. Arpino G, Pensabene M, Condello C, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer.* 2016;16(1).
24. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;29;373(18): 1697-708.

25. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, et al. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*. 2018;13;18(1):179.
26. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. *Breast Cancer. Oncol Clin Pract*. 2018;14(4):171-215.
27. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02000622
28. Gyawali B, The OlympiAD trial: who won the gold? *Ecancermedicinalscience*. 2017;6;11:75.
29. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced germline BRCA 1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50.
30. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02789332
31. Fasching PA, Jackisch J, Rhiem K, et al. GeparOLA: A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin / cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients (pts) with HER2-negative early breast cancer (BC) and homologous recombination deficiency (HRD). *J Clin Oncol*. 2019;37(15):506.
32. Łacko A, Polkowski W, Reguła J, et al. Rak trzustki i brodawki Vatera; Nowotwory układu pokarmowego. *PTO* 2013:140-51.
33. Kowalewski A, Szyłberg Ł, Saganek M, et al. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(8):1503-7.
34. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *NEJM*. 2019;381;4.
35. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02184195
36. Zhan M, Zheng H, Yang Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Olaparib in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Based on the POLO Trial. *Cancer Manag Res*. 2020;16;12:12919-26.
37. Pilarski R, The role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39: 79-86.
38. Antoniewicz A, Borkowski A, Senkus-Konefka E, et al. Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego – konferencja okrągłego stołu. *Oncol Clin Pract*. 2007;3(3):103-19.
39. Borówka A, Fijuth J, Potemski P, Rak gruczołu krokowego; Nowotwory układu moczowo-płciowego. *PTO*. 2013:335-52.
40. Armstrong AJ, Clarke NW, Thiery-Vuillemin A, et al. PROPEL: A randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2019;37(7):340.
41. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03732820
42. Fizazi K, Hussain M, Mateo J, et al. PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;10;383(24):2345-57.
43. Stopsack KH, Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. *Eur Urol*. 2021;79(4):442-5.
44. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01682772
45. Martin GA, Chen AH, Parikh K. A Novel Use of Olaparib for the Treatment of Metastatic Castration-Recurrent Prostate Cancer. *Pharmacotherapy*. 2017;37(11):1406-14.
46. Goodall J, Mateo J, Yuan W, et al. TOPARP-A investigators. Circulating Cell-Free DNA to Guide Prostate Cancer Treatment with PARP Inhibition. *Cancer Discov*. 2017;7(9):1006-17.
47. Paulino E, Melo AC, Solo 3 Trial: How do the results fit in with current evidence? *J Clin Oncol*. 2020;38;23:2697-8.