

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Inhibitory PARP w terapii raka jajnika

PARP inhibitors in the ovarian cancer therapy

Maksymilian A. Kruczała, Aleksandra Grela-Wojewoda, Ida Cedrych

Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie. Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Kraków, Polska

Streszczenie

Leczenie złośliwych nowotworów jajnika pozostaje wyzwaniem terapeutycznym. Składa się na to wiele czynników, m.in. brak skutecznych metod wczesnego wykrywania, niierzadko przebieg skąpo objawowy, co skutkuje wykryciem choroby w stadiach zaawansowanych, i ostatecznie złe rokowanie. Obecnie standardem postępowania jest zabieg operacyjny oraz chemioterapia uzupełniająca w oparciu o taksany oraz pochodne platyny w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Leczenie nawrotu ma charakter paliatywny. Opracowanie nowych leków – jak inhibitory PARP – daje nadzieję na poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika.

Słowa kluczowe: **terapia celowana / rak jajnika / inhibitory PARP /**

Abstract

Treatment of the malignant ovarian tumors remains a considerable challenge due to various reasons, including lack of effective screening technique, usually asymptomatic early stages of the disease, resulting in advanced stages of the disease at diagnosis, and eventually poor prognosis. Treatment of the relapse remains palliative. New drugs – like PARP inhibitors – offer hope for the improvement of treatment outcomes. This review paper presents the current state of knowledge on PARP inhibitors in ovarian cancer therapy.

Key words: **targeted therapy / ovarian cancer / PARP inhibitors /**

Adres do korespondencji:

Maksymilian A. Kruczała
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie.
Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, Polska
tel./fax.: +48 514 690 495
e-mail: m_kruczala@onet.pl

Otrzymano: 18.06.2015
Zaakceptowano do druku: 17.08.2015

Maksymilian A. Kruczała et al. *Inhibitory PARP w terapii raka jajnika.*

Wstęp

Rak jajnika odpowiada za około 5% zachorowań i 6% zgonów z przyczyn nowotworowych u kobiet w Polsce. Co roku rozpoznawanych jest ponad 3000 nowych przypadków a około 2500 kobiet rocznie umiera z powodu raka jajnika w naszym kraju. [1] W Stanach Zjednoczonych szacuje się że w 2015 roku zachoruje 21 290 kobiet a 14 180 umrze z powodu raka jajnika [2]. Większość zachorowań rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium, z uwagi na fakt że objawy kliniczne nie są charakterystyczne i pojawiają się późno, zwykle gdy wielkość guza przekracza 7 cm. Należą do nich bóle podbrzusza, zaburzenia oddawania moczu czy stolca, w stadiach bardziej zaawansowanych zwiększenie obwodu brzucha, wywołane samym guzem lub towarzyszącym wodobrzuszem. [3] Zaproponowany przez Goff i wsp. [4] wskaźnik objawów sugerujących rozpoznanie raka jajnika (takich jak ból miednicy/brzucha, zmiana częstości oddawania moczu, zwiększenie obwodu brzucha i trudności z jedzeniem), charakteryzował się wysoką swoistością, jednak nie przyjął się do praktyki klinicznej w naszym kraju. Wartość badań przesiewowych z wykorzystaniem oznaczenia CA-125 i wykonywania USG przezpochwowego oceniono w badaniu PLCO (Prostate, Lung, Colon and Ovary screening study) [5]. Wykonując te badania wykrywano chorobę we wczesnym oraz zaawansowanym stadium, jednak wartość predykcyjna badań była niska (3,7% dla nieprawidłowych wartości CA-125, 1,0% dla nieprawidłowego wyniku USG oraz 23,5% dla obydwu badań łącznie). Aktualnie nie istnieje skuteczna metoda badań przesiewowych w kierunku raka jajnika. „Złotym standardem” w diagnostyce raka jajnika pozostaje: badanie kliniczne, USG narządu rodnego z oceną przepływów dopplerowskich oraz ocena markerów nowotworowych. [6] W leczeniu podstawową rolę odgrywa zabieg chirurgiczny oraz chemioterapia. We wczesnych stopniach zaawansowania (I i II), po radykalnym zabiegu operacyjnym, standardowym postępowaniem jest podanie uzupełniającej chemioterapii opartej o taksany i pochodną platyny. [7] Wyjątkiem są chore z dobrze zróżnicowanym nowotworem (G1), w stopniach zaawansowania IA i IB, gdzie wystarczający może być zabieg chirurgiczny. W zaawansowanych stadiach choroby (III i IV) podstawowym zadaniem zabiegu operacyjnego jest tzw. optymalna cytoredukcja. Chemioterapia z wykorzystaniem taksanów i pochodnej platyny pozostaje standardem jako leczenie I linii. [8] Pomimo że leczenie systemowe znacząco wydłuża przeżycie chorych, rokowanie nadal jest niekorzystne, a od blisko 30 lat nie uzyskano znaczącej poprawy w zakresie przeżywalności. Inhibitory PARP (PARPi - Poly(ADP-Ribose)Polymerase inhibitors) są nową grupą leków zarejestrowanych w terapii raka jajnika, a ich zastosowanie daje nadzieję na poprawę rokowania w tej grupie chorych. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika.

Mechanizm działania PARPi

W ludzkim organizmie istnieje szereg mechanizmów naprawy uszkodzonego DNA. Do ważniejszych należą mechanizmy naprawy zależne od białek z rodziny Poly(ADP-Ribose)Polymerase (PARP), oraz BRCA1 i BRCA2. W uproszczeniu białka PARP odpowiadają za rozpoznawanie i naprawę pęknięć pojedynczej nici DNA, natomiast białka BRCA1 i 2 odpowiadają za naprawę uszkodzeń obydwu nici DNA. Podczas leczenia, np. pochodnymi platyny, dochodzi do uszkodzenia materiału gene-

tycznego, co powinno prowadzić do śmierci komórki. Niejednokrotnie dochodzi jednak do rozwoju oporności na leczenie, czego przyczyną może być nadmierna ekspresja i aktywność białek z rodziny PARP (w takim wypadku komórka nowotworowa jest w stanie naprawiać uszkodzenia DNA wywołane leczeniem). Zablokowanie funkcji PARP przez lek z grupy PARPi może więc odwrócić oporność na cytostatyki alkilujące. Dodatkowo, zablokowanie funkcji PARP powinno spowodować powielenie uszkodzenia pojedynczej nici DNA na obydwie nici. W sytuacji, gdy komórka nowotworowa posiada zmutowany gen BRCA1/2 (ok. 13% raków jajnika) uszkodzenia obydwu nici DNA nie mogą być już dalej naprawione, a komórka powinna ulec apoptozie [9].

Pierwszym i jak do tej pory jedynym zarejestrowanym w Europie i USA inhibitorem PARP w terapii raka jajnika jest olaparib. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy (STUDY 19) Ledermann i wsp. [10] porównano podtrzymującą terapię olaparibem vs. placebo u pacjentek chorych na surowiczego raka jajnika. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa olaparibu, pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do progresji choroby (PFS). Pacjentki przed włączeniem do badania otrzymały przynajmniej dwie linie leczenia zawierające pochodną platyny. Ostatnią linią leczenia uzyskano odpowiedź częściową (PR) lub całkowitą (CR). Chore losowo przydzielono do dwóch grup: 136 otrzymywało olaparib (400 mg p.o. dwa razy dziennie), 129 otrzymywało placebo. Status genu BRCA był znany u 131 (96%) pacjentek z grupy otrzymującej olaparib oraz 123 (95%) w grupie placebo. W grupie otrzymującej olaparib 74 (56%) pacjentki miały potwierdzoną mutację BRCA (germinalną lub somatyczną) vs 62 (50%) z mutacją w grupie placebo. W grupie pacjentek z mutacją BRCA, mediana PFS była znacząco dłuższa niż w grupie otrzymującej placebo (11,2 miesiąca vs 4,3 miesiąca; HR 0,18; $p < 0,0001$). Pacjentki bez mutacji w genie BRCA również odniosły korzyść z terapii olaparibem. Mediany PFS wynosiły odpowiednio 7,4 miesiąca vs 5,5 miesiąca; HR 0,54; $p = 0,0075$. Tolerancja leczenia była dobra. Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3 lub wyższym było osłabienie (7% w grupie olaparib vs 3% w grupie placebo) i niedokrwistość (5% vs 1%). Poważne działania niepożądane odnotowano u 18% pacjentek otrzymujących olaparib i u 9% otrzymujących placebo. Tolerancja leczenia nie zależała od statusu genu BRCA.

W październiku 2014 Europejska Agencja Leków (EMA – European Medicines Agency) zarejestrowała olaparib w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (PR lub CR) na chemioterapię opartą na związkach platyny [11]. Ze względu na małą liczbę pacjentek z rakiem jajnika, choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 6 grudnia 2007 r. olaparib uznano za lek sierocy [12].

Kauffman i wsp. [13] w badaniu II fazy ocenili skuteczność i tolerancję leczenia olaparibem (400 mg p.o., dwa razy na dobę) w nawrotowych guzach litych, u pacjentów z germinalną mutacją BRCA1/2. Do badania włączono dorosłych pacjentów z przynajmniej jedną mierzalną zmianą wg kryteriów RECIST 1.1, stanem sprawności ECOG 0-2 oraz przewidywanym czasem przeżycia ≥ 16 tygodni. Spektrum rozpoznań obejmowało platynooopornego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, a także nawrotowego raka

Tabela I. Podsumowanie badań Ledermann i wsp. (STUDY 19) oraz Kauffman i wsp.

	Badanie Ledermann i wsp. (STUDY 19)	Badanie Kauffman i wsp.
Wcześniejsze leczenie	≥ 2 linie leczenia zawierające pochodną platyny, odpowiedź rzędu PR lub CR po ostatniej linii leczenia	1-14 linii leczenia (średnio 4,3), chore platynooporne lub nie będące w stanie otrzymać pochodnych platyny
Mutacja genu BRCA	+/-	+
Główny punkt końcowy	PFS	ocena odpowiedzi guza na leczenie wg kryteriów RECIST
Wyniki	PFS - 11,2 miesiąca vs 4,3 miesiąca; HR 0,18; p<0,0001 (w grupie BRCA mut. +)	Odsetek odpowiedzi - 31,1% (95% CI, 24,6 - 38,1)
Poważne działania niepożądane (% pacjentów)	18%	54%

piersi, trzustki oraz prostaty. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena odpowiedzi guza na leczenie wg kryteriów RECIST, drugorzędowe punkty końcowe to: odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), PFS, czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo i tolerancja terapii. W grupie raka jajnika 178 pacjentek miało rozpoznane raka jajnika, 4 raka jajowodu, 11 pierwotnego raka otrzewnej, 148 pacjentek posiadało germinálną mutację w genie BRCA 1, 44 w genie BRCA 2. Chore otrzymały wiele wcześniejszych linii leczenia (średnio 4,3 [SD] 2,2; od 1 do 14 linii). Wszystkie chore uznano za platynooporne, bądź nie będące w stanie otrzymać leczenia opartego o pochodne platyny. Odpowiedź guza na leczenie uzyskano u 31,1% (95% CI, 24,6-38,1), odpowiedź rzędu SD trwającą przynajmniej osiem tygodni uzyskano u 40,4% (n = 78; 95% CI, 33,4 do 47,7), mediana czasu odpowiedzi wyniosła 225 dni, mediana OS wyniosła 16,6 miesiąca. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały niedokrwistość, zmęczenie oraz dolegliwości bólowe jamy brzusznej (w stopniu 3 lub wyższym odpowiednio 18,7%, 6,2% oraz 7,3%).

W grudniu 2014 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) zarejestrowała olaparib w monoterapii, u pacjentek z mutacją genu BRCA 1 lub 2, które otrzymały przynajmniej 3 linie wcześniejszej chemioterapii. [14]

Zapisy rejestracyjne w Europie i USA znacząco się różnią (terapia podtrzymująca u chorych platynowrażliwych vs monoterapia u pacjentek platynoopornych, po zastosowaniu ≥3 linii leczenia). Badania rejestracyjne olaparibu w Europie i USA podsumowano w tabeli I. Aktualnie w Polsce lek ten nie jest refundowany przez NFZ.

PARPi – perspektywy

Aktualnie trwają badania II/III fazy nad kilkoma nowymi inhibitorami PARP, takimi jak: veliparyb, rucaparyb, BMN-673, CEP-9722, niraparyb. [15] Ich wyników możemy się spodziewać w ciągu najbliższych kilku lat. Oprócz badań nad nowymi lekami z grupy PARPi, badane są także strategie poprawy skuteczności terapii, np. poprzez łączenie PARPi z inhibitorami angiogenezy. W badaniu II fazy Liu i wsp. [16] zbadali skuteczność połączenia olaparibu z cedyranibem. Cedyranib jest doustnym inhibitorem VEGFR-1,-2,-3. Obydwa leki wykazują aktywność w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Do badania włączono dorosłe pacjentki, chore na platynowrażliwego, nawrotowego, raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Pomiędzy październikiem 2011

a czerwcem 2013 pacjentki losowo przydzielono do dwóch grup: otrzymujących olaparib 200 mg 2 x dziennie z cedyranibem 30 mg 1 x dziennie (44 pacjentki, 23 z germinálną mutacją BRCA) oraz olaparib w dawce 400 mg 2 x dziennie (46 chorych w tym 24 z germinálną mutacją BRCA). Mediana PFS w grupie otrzymującej terapię dwulekową wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI 14,7-nie osiągnięto) a w grupie otrzymującej monoterapię olaparibem 9 miesięcy (95%CI 5,7-16,5), p=0,005; HR 0,42. Jakkolwiek wyniki dotyczące skuteczności leczenia wydają się być obiecujące, należy zwrócić uwagę na toksyczność kombinacji PARPi z lekiem antyangiogennym. Powikłania stopnia 3 i 4 były znacznie częstsze w grupie otrzymującej obydwa leki i obejmowały: zmęczenie (12 vs 5 pacjentek), biegunkę (10 vs 0) oraz nadciśnienie tętnicze (18 vs 0).

Podsumowanie

Inhibitory PARP wydają się być długo oczekiwany krok naprzód w terapii raka jajnika. Potwierdza to szybka rejestracja olaparibu przez EMA oraz FDA. Jakkolwiek lek ten jest zarejestrowany w różnych wskazaniach w Europie i USA (jako terapia podtrzymująca / monoterapia po przynajmniej 3 nieskutecznych liniach leczenia), badania II fazy wykazały bezsprzecznie jego skuteczność. Wyzwaniem na przyszłość wydaje się być sprecyzowanie czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie (pomimo większej aktywności u chorych z mutacją w genach BRCA, lek działa także u pacjentów z typem dzikim genu), poznanie mechanizmów oporności na leczenie oraz zwiększenie skuteczności terapii poprzez łączenie PARPi np. z inhibitorami angiogenezy. Należy pamiętać, że nawet w przypadku wprowadzenia PARPi do praktyki klinicznej, w świetle aktualnych zapisów rejestracyjnych, korzyść z leczenia może odnieść tylko niewielka, wyselekcjonowana grupa chorych (w polskiej populacji około 150 pacjentek rocznie).

Oświadczenie autorów:

1. Maksymilian A. Kruczała – zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Aleksandra Grela-Wojewoda – zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu.
3. Ida Cedrych – autor koncepcji i założeń pracy, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Maksymilian A. Kruczala et al. *Inhibitory PARP w terapii raka jajnika.*

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii – Instytut: Warszawa, 2009.
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (access 2015.06.01)
3. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markwitz E. Onkologia ginekologiczna. W: *Położnictwo i ginekologia*. Red. Bręborowicz GH. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa, 2010, 805-873.
4. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, [et al.]. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007, 109, 221-227.
5. Buys SS, Partridge E, Greene MH, [et al.]. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: Findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 193, 1630-1639.
6. Janas Ł, Glowacka E, Wilczyński JR, [et al.]. Ocena użyteczności oznaczeń białka HE4 i algorytmu ROMA w przedoperacyjnej diagnostyce guzów przydatków. *Ginekol Pol*. 2015, 86, 193-197.
7. ICON and EORTC-ACTION investigators: International Collaborative on Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant treatment in Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008, 95, 1331-1337.
8. Nowotwory złośliwe. Postępowanie wielodyscyplinarne. Leczenie systemowe, chirurgia, radioterapia. Tom I. red. Pazdur R. Wyd. Czelej. Wydanie I. 2012.
9. Lord C.J. Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Current Opinion Pharmacol*. 2008, 8, 363-369.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley Ch, [et al.]. 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 Oncology*. 2014, 15, 852-861.
11. Lynparza. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003726/WC500180153.pdf (access 2015.06.01)
12. EMA – Lynparza: streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa
13. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003726/WC500180153.pdf (access 2015.06.01) – Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, [et al.]. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *JCO January 20*, 2015 vol. 33 no. 3 244-250
14. <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm427598.htm> (access 2015.06.01)
15. Sonnenblick A, Azambuja E, Azim Jr A, [et al.]. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015, 12, 27-41.
16. Liu J, Barry W, Birrer M, [et al.]. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014, 15, 11, 1207-1214.

K O M U N I K A T



Ogólnopolska Interaktywna Konferencja Ginekologiczno-Położnicza

„Jak postępować w trudnych sytuacjach
klinicznych?”

19-20 maja 2016 r. Lublin

Tematyka kongresu:

- Live surgery
- Położnictwo
- Uroginekologia
- Onkologia ginekologiczna
- Sesja rezydentów: „Moja największa przygoda dyżururowa”
- Multimedialna sesja plakatowa

Szczegółowe informacje:

www.interaktywnakonferencja.pl

Niższa opłata rejestracyjna do 30.03.2016 r.
– liczba miejsc ograniczona

Serdecznie zapraszam do aktywnego udziału,

Prof. dr hab. Tomasz Rechberger