

Inhibitory PARP v léčbě karcinomu ovaria

PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer

MUDr. Libor Ševčík, Ph.D.

Onkogynekologická ambulance ONKOGYN s.r.o., Ostrava



SOUHRN

Karcinom ovaria je mezi gynekologickými nádory nejčastější příčinou úmrtí a je na pátém místě v úmrtí celkově na všechna onkologická onemocnění. V posledním desetiletí došlo k výrazným pokrokům v genomovém mapování nádorových buněk a ve znalostech molekulárních mechanismů v jeho patogenezi. Ve farmakoterapii ovariálního karcinomu se začíná kromě cytostatik uplatňovat cílená molekulární léčba. Široce zkoumanou a slibnou možností cílené léčby jsou inhibitory PARP (poly-adenozindifosfát-ribózo-polymerázy) olaparib, veliparib, niraparib, rucaparib a talazoparib, které jsou zkoumány v monoterapii, v kombinaci s dalšími molekulami nebo jako potenciální zesilovače cytotoxického poškození při chemoterapii či radiační léčbě. Inhibitory PARP působí cílenou smrt nádorových buněk u nádorů s mutovanými geny *BRCA1* a *BRCA2* s deficiencí homologní rekombinace (HR) využitím syntetické letality. Mezi pěti klíčovými inhibitory PARP v současné době dominuje olaparib, který prošel nejrozsáhlejšími klinickými studiemi. Inhibitory PARP v monoterapii prokázaly výraznou protinádorovou aktivitu u pokročilých ovariálních karcinomů s mutací genů *BRCA1/2* v léčbě první linie i v udržovací léčbě, a to zejména u nádorů citlivých na platinu. Současný výzkum se rozšiřuje na využití inhibitorů PARP i mimo léčbu *BRCA1/2* mutovaných nádorů, tj. v terapii jiných molekulárních vad, které vedou k HR-deficitním nádorům.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom ovaria, mutace *BRCA1* a *BRCA2*, inhibitory PARP, syntetická letalita

SUMMARY

Ovarian cancer is among gynecological tumors the most common cause of death and the fifth in deaths among oncological diseases. In the last decade there have been significant advances in genomic mapping of tumor cells and in the knowledge of molecular mechanisms in the pathogenesis of ovarian cancer. Targeted molecular therapy starts to apply in addition to cytotoxic chemotherapy. Widely researched and promising possibility of targeted treatment of ovarian cancer are PARP inhibitors olaparib, veliparib, niraparib, rucaparib and talazoparib that are examined in monotherapy and in combination with other molecules as potential amplifiers or cytotoxic damage during chemotherapy or radiation treatment. Poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) inhibitors cause targeted tumour cell death in homologous recombination (HR)-deficient cancers, including gene *BRCA1*, *BRCA2* mutated tumours, by exploiting synthetic lethality. Among the five key PARP inhibitors currently in clinical development, olaparib has undergone the most extensive clinical investigation. PARP inhibitors have demonstrated durable antitumour activity in *BRCA1/2* mutated advanced ovarian cancer as a single agent in the treatment and maintenance setting, particularly in platinum sensitive disease. Current research is extending the use of PARP inhibitors beyond *BRCA1/2* mutations to other sensitising molecular defects that result in HR-deficient cancer.

KEY WORDS

ovarian cancer, *BRCA* mutation, PARP inhibitor, synthetic lethality

Tab. 1 Klasifikace ovariálního karcinomu

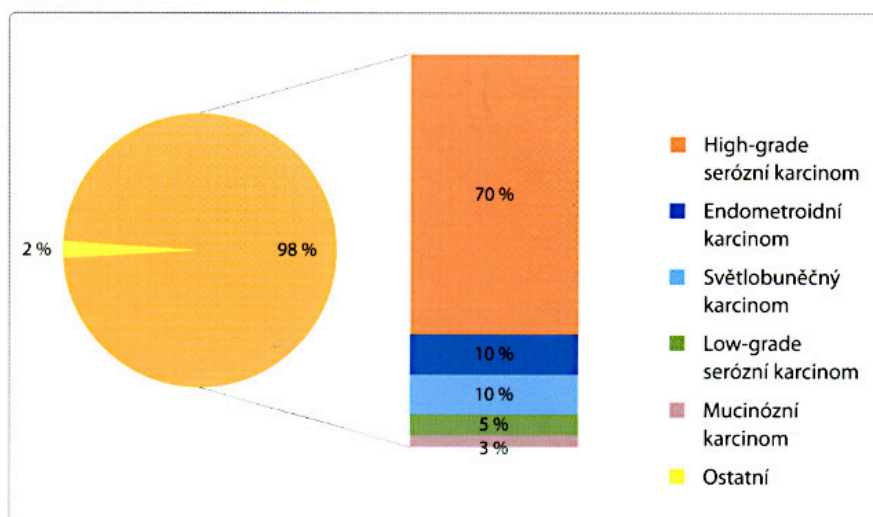
	Typ II	Typ I			
	HGSOC	LGSOC	MC	LGEC	CC
Frekvence výskytu	70 %	5 %	3 %	10 %	10 %
Genetická predispozice	BRCA1 BRCA2	?	?	HNPCC	?
Prekurzorová léze	STIC	SBT	Mucinózní cystadenom/MBT	Atypická endometrióza	Atypická endometrióza
Molekulární změny	BRCA1 BRCA2 TP53	BRAF KRAS	KRAS	PTEN beta-katenin ARID1A	HNF-1β ARID1A
Charakter diseminace	Časný rozsev v břišní dutině	Rozsev v břišní dutině	Většinou pouze ovarium	Většinou pouze pánevní orgány	Většinou pouze pánevní orgány
Citlivost na chemoterapii	Vysoká	Nízká	Nízká	Střední	Nízká
Prognóza	Špatná	Střední	Dobrá	Dobrá	Střední

HGSOC – high-grade serózní ovariální karcinom; LGSOC – low-grade serózní ovariální karcinom; MC – mucinózní karcinom; LGEC – low-grade endometroidní karcinom; CC – světlóbněčný karcinom; STIC – serózní tubární intraepiteliální karcinom; SBT – serózní borderline (hraniční) tumor; MBT – maligní borderline (hraniční) tumor; BRCA – tumor supresorové geny, breast cancer; BRAF – tzv. B-typ Raf protoonkogen; KRAS – Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; PTEN – phosphatase and tensin homolog; HNF-1β – hepatocytární nukleární faktor-1β Zdroj: archiv autora

ÚVOD

Karcinom ovaria, přestože není nejčastější gynekologickou malignitou, je mezi gynekologickými nádory nejčastější příčinou úmrtí a celkově v úmrtí na onkologická onemocnění je na pátém místě. Celosvětově je ročně diagnostikováno 166 000 případů a zaznamenáno 101 000 úmrtí, v Evropské unii bylo v roce 2011 zaznamenáno 45 299 případů a 28 840 úmrtí. Incidence ovariálního karcinomu, pokud jsou do této skupiny zahrnuty i karcinomy tuby a primárně peritoneální karcinomy, vykazuje v České republice oproti západní Evropě a USA jen mírně klesající trend. V roce 2011 byla incidence 20,2 případů na 100 000 žen a mortalita 13,3 na 100 000 žen, což představuje v absolutních číslech 1 175 nových případů a 755 úmrtí za rok.¹

Příčinou tohoto stavu je neexistující vhodné screeningové vyšetření a dlouhodobě bezpříznakový růst nádoru, který je důvodem pozdního záchytu nemoci – 75 % případů je zjištěno ve stadiu III a IV s malou nadějí na vyléčení. Karcinom ovaria je nádor většinou velmi citlivý na léčbu cytostatiky, ale zároveň není vyléčitelný pouze cytostatikou. V 75 % případů, které měly léčebnou odpověď na chemoterapii 1. linie, dojde k recidivě nemoci s intervalem bez progresu 15 měsíců a pětiletým přežitím 25 %.²



Obr. 1 Základní histologické typy karcinomu ovaria

Zdroj: archiv autora

KLASIFIKACE OVARIÁLNÍCH KARCINOMŮ

V posledním desetiletí došlo k výrazným pokrokům v genomovém mapování nádorových buněk, které vedlo k přehodnocení etiopatogeneze karcinomu ovaria s rozdělením nádorů do dvou skupin (**tab. 1**). První skupinu představují geneticky stabilní ovariální karcinomy, které jsou prognosticky příznivější. Vznikají kumulací somatických mutací v genech *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *PIK3CA* a *CTNNB* bez mutací genu *BRCA1* a *BRCA2* (breast cancer). Zahrnují low-grade serózní ovariální karcinom (LGSOC), low-grade endometroidní karcinom (LGEC), světlóbněčný a mucinózní karcinom a maligní

Brennerův tumor. Druhou skupinu tvoří agresivní geneticky nestabilní nádory vznikající *de novo* s častou mutací genů *TP53* a *BRCA1/2*. Hlavními tumory této druhé skupiny jsou high-grade serózní ovariální karcinom (HGSOC), karcinosarkom a nediferencovaný karcinom. High-grade serózní karcinom představuje téměř 75 % všech epiteliálních ovariálních karcinomů a podílí se v 90 % na mortalitě pacientek v důsledku karcinomu ovaria (**obr. 1**).³

REPARAČNÍ MECHANISMY BUŇKY A JEJICH PORUCHY

V průběhu života buňky je její deoxyribonukleová kyselina (DNA) vystavena působení nejrůznějších

mechanismů, které mají za následek její poškození. Buňka má však celou řadu procesů podílejících se na opravě těchto poškozených částí DNA. Jedná se o opravu prostřednictvím excize bází (base excision repair, BER), excize nukleotidů (nucleotide excision repair, NER), mismatch reparace (mismatch repair, MMR), homologní rekombinace (homologous recombination, HR) a nehomologního připojení konců (non-homologous end joining, NHEJ) (obr. 2).

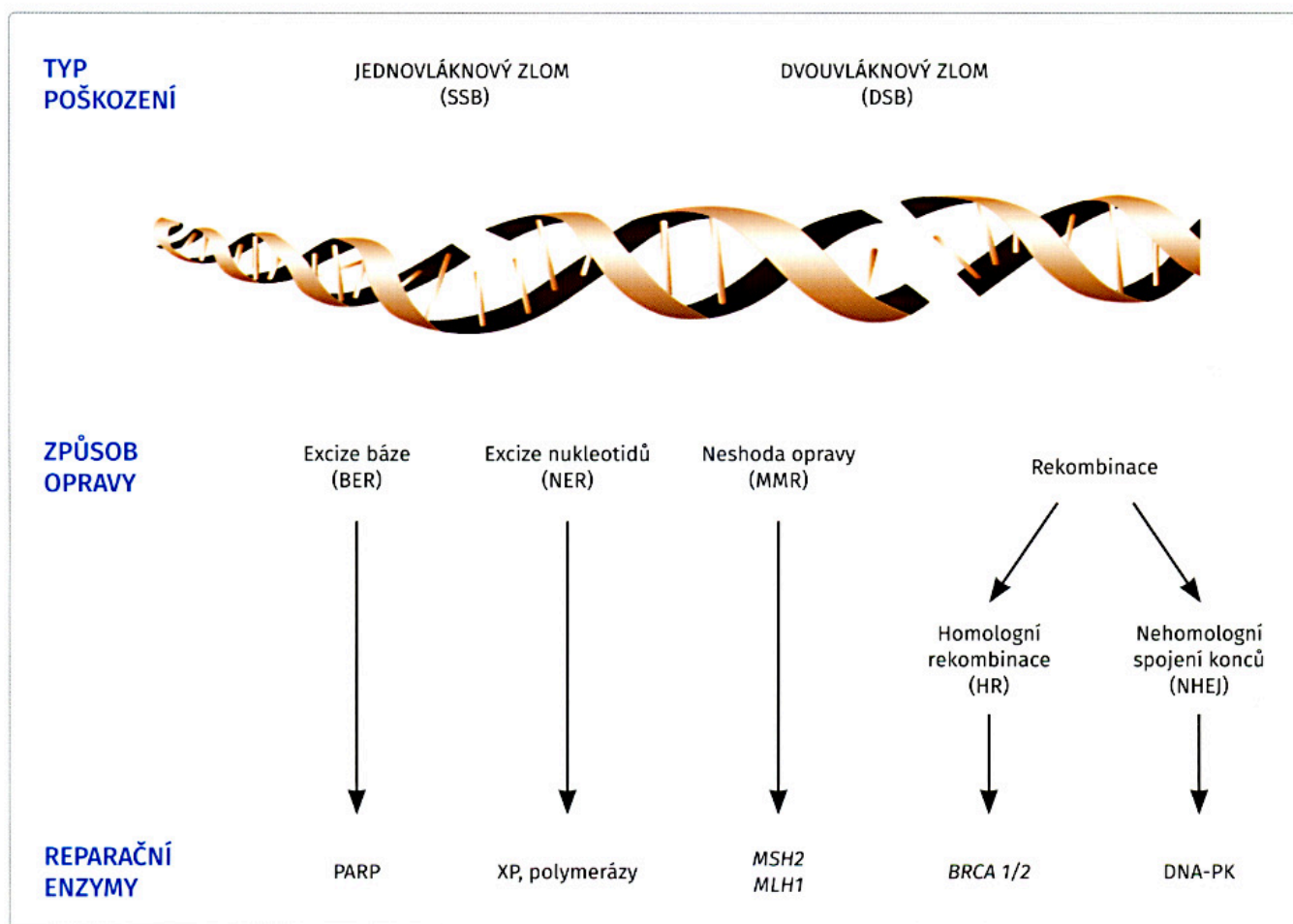
Ve zdravých buňkách jsou BRCA1/2 a PARP (poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráza) součástí reparačních mechanismů buňky určených k opravě poškozené DNA a k prevenci přenosu chyb ve struktuře DNA, jež vznikají při procesu růstu a dělení buněk. BRCA1/2 se podílí na opravě zlomů dvoušroubovice DNA (double-strand break, DSB) prostřednictvím homologní rekombinace, PARP se účastní opravy jednořetězcových zlomů (single-strand break, SSB) prostřednictvím reparace excize bází.

V případě mutace genů *BRCA1* a *BRCA2*, k níž často dochází u buněk karcinomu prsu a ovaria, závisí oprava DNA buněk nádoru především na PARP. Pokud je PARP inhibována, mění se neopravené jednoduché zlomy během replikace na dvojité zlomy, které jsou za normálních okolností opravovány bezchybným mechanismem homologní rekombinace, na kterých se podílí tumor supresorové geny *BRCA1/2*.⁴ U hereditárních ovariálních karcinomů s mutací genů *BRCA1/2* dochází při současné inhibici enzymatické aktivity PARP k následné chromosomální instabilitě, zástavě buněčného cyklu a apoptóze.⁵ Inhibice PARP u nádorových buněk s mutacemi genů *BRCA1/2* vede k potlačení schopnosti opravy DNA a následně podání chemoterapie zlepši účinek cytotoxické léčby s výraznějším zánikem defektních buněk s *BRCA1/2*.⁶⁻⁸

K vyřazení opravných nástrojů kontrolovaných geny *BRCA1/2* vede nízká koncentrace kyslíku v maligních buňkách. V případě poškození funkce

genů *BRCA1/2* začne buňka využívat možnost opravy cestou enzymu PARP, která však není dostačující, počet chyb při replikaci DNA narůstá a dochází ke vzniku maligní transformace. Inhibitory PARP způsobí to, že buňka nemůže pokračovat v neefektivních opravách chyb ve struktuře DNA, a tak není dokončen proces replikace a nádorová buňka umírá. Inhibitory PARP nepůsobí na zdravé buňky, neboť ty obsahují jednu nebo dvě funkční kopie genů *BRCA1/2*, takže proces oprav ve struktuře replikující se DNA probíhá v pořádku.

Mutace genů *BRCA1/2* mají v běžné populaci prevalenci 1 na 600–800. Celoživotní riziko vývoje ovariálního karcinomu je pro nosičky mutace *BRCA1* 40–60 % a pro nosičky mutace *BRCA2* 11–27 %. V běžné populaci je toto celoživotní riziko kolem 1,8 %. Jedná se o geny s vysokou penetrací, s více než desetinásobným zvýšením rizika vzniku nádoru a vzniku ovariálního karcinomu o 10 let dříve než u sporadického ovariálního karcinomu.



Obr. 2 Procesy podílející se na opravě poškozených částí DNA

SSB – jednovláknový zlom, single-strand break; DSB – dvouvláknový zlom, double-strand break; BER – excize bází, base excision repair; NER – excize nukleotidů, nucleotide excision repair; MMR – mismatch reparace, mismatch repair; HR – homologní rekombinace, homologous recombination; NHEJ – nehomologní připojení konců, non-homologous end joining; PARP – poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráza; MSH2, MLH1 – označení genů; BRCA – gen breast cancer; DNA-PK – DNA-protein kinase

Zdroj: archiv autora

Věkový medián v době diagnózy hereditárního ovariálního karcinomu je u pacientek s mutací BRCA1 51 let a u pacientek s mutací BRCA2 57 let

Vedle mutací genů *BRCA1/2* existují i další možné příčiny nedostatečné opravy DSB, které mohou být spojeny s výraznou odpovědí na inhibitory PARP. Tyto nádorové buňky s *BRCAness* nemusejí obsahovat známé zárodečné mutace *BRCA1/2*, ale mají porušenou homologní rekombinaci nebo jiný opravný systém DNA se stejným vlivem na nádorovou buňku, jako mají mutace genů *BRCA1/2*.

Jedná se o takový profil nádorových buněk sporadických karcinomů ovaria, které sdílejí vlastnosti nádorů s mutací *BRCA1/2* s lepší léčebnou odpovědí na platinová cytostatika. V současnosti je mapován genom pro tyto *BRCA*-like ovariální karcinomy a je připravován laboratorní set k průkazu defektní DNA pro DSB reparaci karcinomových buněk, který bude využit jako kritérium pro zařazování do klinických studií (obr. 3).

U nádorových buněk je zvýšená aktivita PARP spjata se zvýšenou rezistencí vůči genotoxickému stresu a jeho inhibice zvyšuje citlivost nádorových buněk k chemoterapii.

Hereditární ovariální karcinom vzniklý na podkladě mutace genů *BRCA1/2*, jenž se vyskytuje v 11–15 % případů, se vyznačuje oproti sporadickému karcinomu ovaria větší citlivostí k platinovým derivátům, delším obdobím bez nemoci a delším celkovým přežitím (overall survival, OS).

CÍLENÁ LÉČBA KARCINOMŮ OVARIA

Rostoucí znalosti molekulárních mechanismů v patogenezi ovariálního karcinomu umožnily identifikovat několik molekul cílené léčby, které nyní vstupují do klinické praxe. Rodina PARP představuje široce zkoumanou a slibnou možnost cílené léčby. V současnosti probíhá řada klinických studií, které hodnotí pět hlavních inhibitorů PARP. Jedná se o *olaparib*, *veliparib*, *niraparib*, *rucaparib* a *talazoparib*. *Iniparib*, který byl původně zařazen do rodiny inhibitorů PARP, neprokázal v randomizované studii fáze III u pacientek s karcinomem prsu a mutací *BRCA* klinickou aktivitu, a protože se u něj nepodařilo prokázat charakteristické vlastnosti inhibitorů PARP, není v současnosti jako inhibitor PARP klasifikován.⁹

Jednotlivé inhibitory PARP se liší v biologické dostupnosti, molární

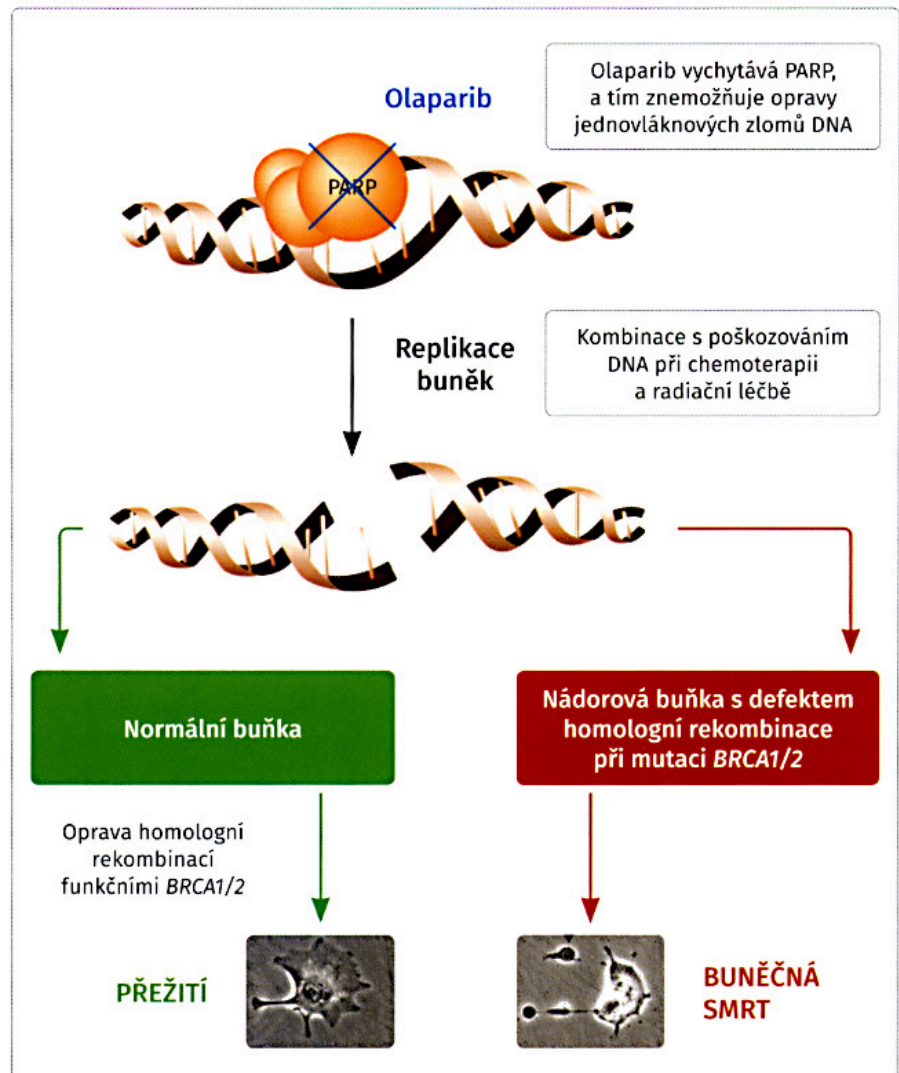
ekvivalenci inhibice enzymů PARP a odchytnou schopností PARP. Zabránění opravy buněčné DNA účinkem těchto molekul je důvodem pro výzkum jejich účinku při aplikaci cílené léčby v monoterapii nebo jako potenciálního zesilovače cytotoxického poškození při chemoterapii či radiační léčbě.¹⁰ Některé z těchto látek jsou zkoumány u pacientek s mutací genů *BRCA1/2* (zárodečnou *BRCA1/2*), a to jak u ovariálních karcinomů senzitivních na platinu, tak u karcinomů platina rezistentních.¹¹ Kromě toho jsou inhibitory PARP zkoumány v kombinaci s jinými cílenými molekulami, jako jsou například kináza PI3 nebo inhibitory angiogeneze. Bylo prokázáno, že monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) bevacizumab indukuje v nádorové buňce hypoxii, která může přispět ke genomové nestabilitě, a tím zvyšovat citlivost buněk k inhibitorům PARP.¹²

Olaparib

Olaparib byl prvním inhibitorem PARP, který byl v USA na základě výsledků klinických studií schválen Food and Drug Administration pro léčbu ovariálních karcinomů.

Protinádorová aktivita olaparibu byla zkoumána u pacientů s pokročilým karcinomem s mutací genů *BRCA* ve studii fáze I, ve které bylo léčeno 50 pacientek dávkou 200 mg olaparibu dvakrát denně. Míra objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) byla 40 % (20/50), medián trvání odpovědi (depth of response, DoR) byl 7 měsíců, míra klinického přínosu (cost benefit ratio, CBR) korelovala s citlivostí k platině – 69 % byla u platina senzitivního, 46 % u platina rezistentního a 23 % u platina refrakterního onemocnění.¹³

Významná protinádorová aktivita olaparibu u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* byla potvrzena ve studii fáze II. Míra objektivní odpovědi byla



Obr. 3 Syntetická letalita

PARP – poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráza, BRCA – breast cancer

Zdroj: archiv autora

33 % u 33 pacientek, které užívaly olaparib 400 mg dvakrát denně, a 13 % u 24 pacientek s dávkováním 100 mg dvakrát denně.¹⁴

Otevřená randomizovaná kontrolovaná studie fáze II porovnávala u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* olaparib a pegylovaný liposomální doxorubicin (PLD). Olaparib i zde prokázal účinnost v souladu s předchozími studiemi. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi oběma modalitami v ORR nebo v přežití bez progresse (progression free survival, PFS). Míra objektivní odpovědi byla 25 % při dávce olaparibu 200 mg dvakrát denně, 31 % při dávce olaparibu 400 mg dvakrát denně a 18 % při aplikaci PLD. Medián PFS byl 6,5 měsíce při dávce olaparibu 200 mg dvakrát denně, 8,8 měsíce při dávce olaparibu 400 mg dvakrát denně a 7,1 měsíce u PLD.¹⁵

Další klinická studie – otevřená nerandomizovaná jednoramenná studie fáze II – prokázala protinádorovou aktivitu olaparibu u sporadických HGSO. Částečná léčebná odpověď (partial response, PR) byla prokázána u 24 % (11/46) pacientek bez mutace genu *BRCA* a u 41 % (7/17) pacientek s mutací *BRCA*.¹⁶

Účinnost olaparibu v udržovací terapii pacientek léčených pro platinu senzitivní relaps HGSO byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze II (studie 19). Léčba olaparibem následovala po dvou nebo více léčebných cyklech chemoterapie obsahujících platinu. Studie srovnávala účinnost udržovací léčby olaparibem užívaným do progresse nemoci s placebem, a to z hlediska kompletní (complete response, CR) nebo částečné odpovědi (PR), potvrzených podle kritérií RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) nebo podle nádorového markeru CA-125. Primárním cílem studie bylo přežití bez progresse, mezi sekundární cíle patřilo celkové přežití a míra kontroly onemocnění jako potvrzené CR/PR + SD (stabilizovaná nemoc).

Dále byly provedeny exploratorní analýzy doby do první následné terapie nebo úmrtí (time to first subsequent therapy, TFST) a doba do druhé následné terapie nebo úmrtí (time to second subsequent therapy, TSST – odhad PFS2). Studie prokázala významné prodloužení PFS při udržovací léčbě olaparibem v dávce 400 mg dvakrát denně

ve srovnání s placebem ($n = 129$; 8,4 vs. 4,8 měsíce u placeba, poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,35; 95% CI 0,25–0,49; $p < 0,00001$).¹⁷

Předem naplánovaná analýza podskupin podle přítomnosti mutace genů *BRCA1/2* identifikovala pacientky s ovariálním karcinomem a přítomnou mutací *BRCA1/2* ($n = 136$, 51,3 %) jako podskupinu, která měla z udržovací monoterapie olaparibem největší klinický prospěch a u které došlo ke statisticky významnému prodloužení PFS, TFST a TSST. Medián prodloužení PFS byl 6,9 měsíce oproti placebu ve prospěch pacientek léčených olaparibem (HR 0,18; 95% CI 0,10–0,31; $p < 0,00001$; medián 11,2 měsíce vs. 4,3 měsíce). Období od randomizace do TFST bylo o 9,4 měsíce delší u pacientek užívajících olaparib (HR 0,33; 95% CI 0,22–0,50; $p < 0,00001$; medián 15,6 měsíce vs. 6,2 měsíce), TSST bylo o 8,6 měsíce delší rovněž u pacientek užívajících olaparib (HR 0,44; 95% CI 0,29–0,67; $p = 0,00013$; medián 23,8 měsíce vs. 15,2 měsíce). Nebyl popsán statisticky významný rozdíl v OS (HR 0,73; 95% CI 0,45–1,17; $p = 0,19$; medián 34,9 měsíce vs. 31,9 měsíce).

Významné zlepšení PFS bylo prokázáno také u pacientek bez mutace genu *BRCA* ($n = 57$) ve srovnání s placebem ($n = 61$), rozdíl však byl méně výrazný – 7,4 měsíce vs. 5,5 měsíce (HR 0,54; 95% CI 0,34–0,85; $p = 0,0075$).

Ve druhé průběžné analýze se celkové přežití u pacientek s mutací a pacientek bez mutace genů *BRCA1/2* významně nelišilo (HR 0,88; 95% CI 0,64–1,21; $p = 0,44$).¹⁸

V nejnovější analýze olaparib výrazně prodloužil čas do první a druhé následné terapie.

Udržovací léčba olaparibem dává pacientkám výhodu v přežití, ale analýzy naznačují, že tyto výsledky mohou být ovlivněny skupinou s mutací *BRCA1/2* (pětileté přežití bylo 29,2 % v rameni s olaparibem a 20,4 % v rameni s placebem, 36,9 % u pacientek bez mutace *BRCA* a 24,3 % u pacientek s mutací *BRCA*).¹⁹

V poslední jednoramenné studii byl pacientkám s pokročilým ovariálním karcinomem a mutací genů *BRCA1/2*, které byly léčeny třemi nebo více cykly chemoterapie, podán olaparib v dávce 400 mg dvakrát denně. Míra objektivní odpovědi byla 34 % (46/137), 32 % (44/137) pacientek mělo PR a 2 % (2/137) CR, DoR bylo 7,9 měsíce.²⁰

Přestože většina studií s olaparibem byla koncipována pro pacientky s platinu senzitivním ovariálním karcinomem, výsledky nedávně jednoramenné studie fáze II ukázaly slibné výsledky i u pacientek s platinu rezistentním ovariálním karcinomem. Do studie bylo zařazeno 298 pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem a potvrzenou zárodečnou mutací genů *BRCA1/2*. V kohortě 193 pacientek rezistentních na platinu dosáhlo 31 % (60/193) pacientek odpovědi a 40 % žen (78/193) mělo stabilní onemocnění po dobu osmi týdnů. Medián PFS byl 7 měsíců a medián OS byl 16,6 měsíce.²¹

Ve studiích olaparib ukázal konzistentní profil nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily únava, gastrointestinální příznaky (nevolnost, zvracení, průjem) a anémie, většina nežádoucích účinků byla stupně 1–2. Do budoucna je nutno ověřit možnost rozvoje závažných, potenciálně smrtelných účinků, jako je myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukémie a pneumonie, které se při léčbě olaparibem vyskytovaly méně než v 1 % případů. Hematologické malignity mohou souviset s olaparibem způsobenou blokádi reparační mechanismy vést ke genomové nestabilitě a zahájení karcinogeneze.²²

Dosavadní dávkování olaparibu vycházelo z dokončených klinických studií, ve kterých byl olaparib podáván v dávce 400 mg dvakrát denně s použitím tobolek 50 mg, což znamenalo podání 16 tobolek za den. Na základě vyhodnocení biologické dostupnosti a účinnosti byl stanoven režim pro všechny studie fáze III. Celková denní dávka byla snížena na 600 mg a je podávána dvakrát denně ve dvou tobolekách o obsahu 150 mg olaparibu.²³

V současnosti probíhají tři randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie, které využívají nové tabletové lékové formy a dávkování. Klinická studie fáze III – SOLO 1, prováděná ve spolupráci s Gynecologic Oncology Group (GOG), hodnotí výsledky udržovací léčby olaparibem podávané po první linii chemoterapie u pacientek s mutací genů *BRCA1/2* (**obr. 4**).

Klinická studie fáze III – SOLO 2, prováděná ve spolupráci s Evropskou sítí skupiny pro gynekologické onkologické klinické studie (European Network of Trainees in Obstetrics and Gynecology, ENTOG), hodnotí výsledky udržovací léčby olaparibem

podávaným po druhé linii chemoterapie u pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem s mutací genů *BRCA1/2*.²⁴

Třetí probíhající randomizovaná studie fáze III je studie SOLO 3, která hodnotí výsledky olaparibu u pacientek s mutací genů *BRCA1/2*, u nichž došlo k nejméně druhému relapsu ve srovnání s chemoterapií třetí či další linie.

Olaparib byl zkoumán také v kombinované léčbě s cytostatiky. V randomizované otevřené dvojramenné studii fáze II pacientky s recidivujícím ovariálním karcinomem citlivým na platinu užívaly v prvním rameni chemoterapii (paclitaxel 175 mg/m² + carboplatina 4 AUC intravenózně, 1. den 21denního cyklu) a olaparib (200 mg dvakrát denně, 1–10. den 21denního cyklu) a následně udržovací monoterapii olaparibem v dávce 400 mg dvakrát denně kontinuálně. Do druhého ramene byly zařazeny pacientky pouze s chemoterapií bez následné udržovací léčby. Přežití bez progresse onemocnění se významně zvýšilo u ramene s olaparibem oproti rameni bez udržovací léčby (12,2 měsíce vs. 9,6 měsíce, HR 0,51, 95% CI 0,34–0,77; p = 0,0012).²⁵

Otevřená studie fáze II hodnotila dávkování olaparibu (100, 200 nebo 400 mg dvakrát denně), který byl podáván v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (40 mg/m² každých 28 dní) intermitentně po dobu 7 dnů nebo kontinuálně 28 dnů ve 28denním léčebném cyklu. Kombinace byla aktivní a obecně byla dobře snášena.²⁶

Matulonis a jeho spolupracovníci provedli analýzu uvedených studií zahrnující pacientky s relabujícím ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* s ohledem na účinnost olaparibu podle počtu předcházejících chemoterapií. Všechny pacientky užívaly 400 mg olaparibu dvakrát denně. Ve sloučené populaci s měřitelným onemocněním při vstupu do studie (n = 273) byla ORR 36 % s mediánem DoR 7,4 měsíce. U pacientek, které byly léčeny třemi a více liniemi chemoterapie (n = 205), byla ORR 31 % a medián DoR 7,8 měsíce. Se vzrůstajícím počtem linií ORR klesala – z 50 % u pacientek, které obdržely jednu linii, na 24 % u pacientek, které absolvovaly více než šest linií. Výsledky této studie ukázaly, že léčba olaparibem byla spojena s trvalou odpovědí u pacientek s relapsem karcinomu ovaria s mutací *BRCA1/2*, které absolvovaly tři a více linií chemoterapie.²⁷

Proběhlo mnoho studií, které hodnotily účinky olaparibu v kombinaci s jinými molekulami. Olaparib byl studován v kombinaci s antiangiogenním multikinázovým inhibitorem. Důvodem zkoumání této kombinace bylo zjištění, že inhibice receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru vede ke zvýšenému poškození DNA prostřednictvím snížené produkce proteinů důležitých při opravě DNA, včetně proteinů ERCC1 XRCC1.²⁸

Nedávno byla ukončena klinická studie fáze II, která hodnotila účinky olaparibu v kombinaci s cediranibem. Pacientky užívaly cediranib v dávce 30 mg denně a olaparib 200 mg dvakrát denně. Medián PFS byl 17,7 měsíce

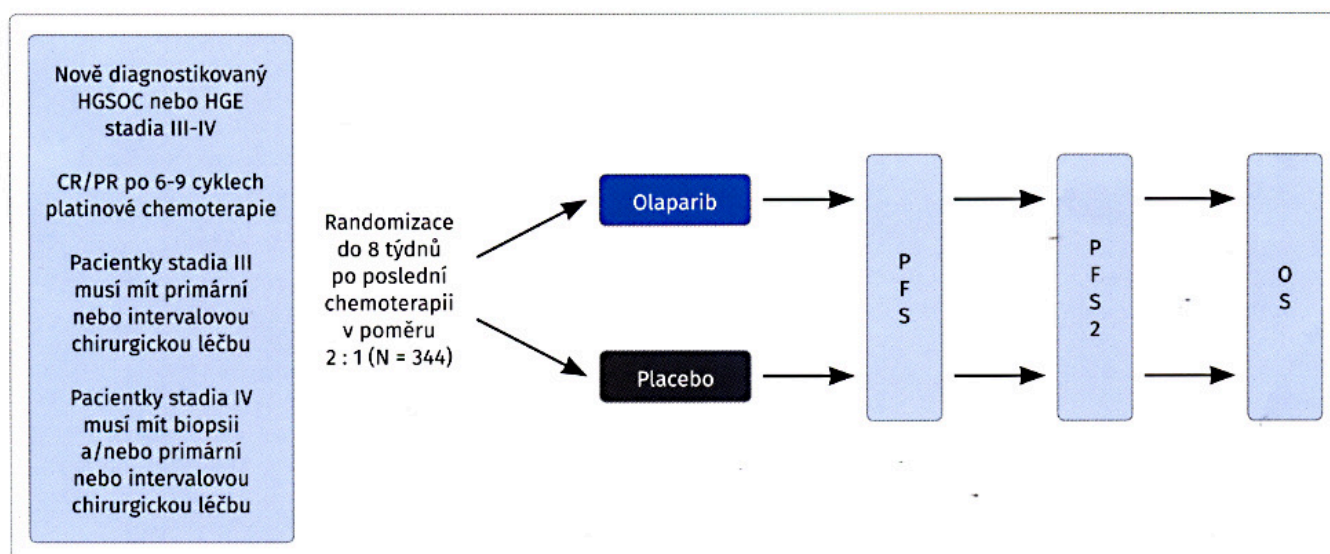
u žen léčených kombinací cediranibu a olaparibu (n = 44) ve srovnání s 9,0 měsíci u pacientek léčených olaparibem samotným (n = 46) (HR 0,42; p = 0,005). Celkové přežití po 24 měsících bylo 81 % (95% CI 60–91 %) v kombinované skupině ve srovnání s 65 % (95% CI 42–81) ve skupině s olaparibem v monoterapii.²⁹

Nejnověji byly publikovány výsledky studií fáze I, podle kterých byla prokázána účinnost kombinace olaparibu s inhibitory fosfatidyl-inositol-3-kinázy (PI3K) a proteinkinázy B (AKT).^{30,31} Tyto studie byly založeny na preklinických datech v modelech s karcinomem prsu, ve kterých se ukázalo, že inhibice dráhy PI3K a AKT může vést ke snížení regulace *BRCA1/2*, zhoršení HR a zvýšení citlivosti na inhibitory PARP.

Veliparib

Veliparib byl hodnocen ve studiích fáze I v monoterapii nebo v kombinaci s cytostatiky. V současnosti probíhá studie fáze II, která zkoumá účinnost veliparibu v monoterapii u pacientek s recidivujícím ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2*. Předběžné výsledky hlásí ORR 26 % (13/50 pacientů). Odpovědi byly pozorovány u skupiny platina senzitivních i platina rezistentních ovariálních karcinomů s mediánem PFS 8,1 měsíce. Studie fáze I hodnotí účinek veliparibu u pacientek s karcinomem ovaria v kombinaci s platinovým a taxanovým režimem a bevacizumabem.³²

Další probíhající studie GOG fáze III hodnotí účinek veliparibu u pacientek s dosud neléčeným HGSOC, ve které



Obr. 4 Studie SOLO 1

CR/PR – kompletní/parciální odpověď, HGSOC – high-grade serózní ovariální karcinom, HGEC – high-grade endometroidní karcinom ovaria, PFS – přežití bez progresse, OS – celkové přežití

Zároj: archiv autora

jsou v jednom rameni pacientky s klasickou chemoterapií a v dalších ramenech pacientky s následnou nebo kontinuální udržovací léčbou veliparibem (NCT02470585).

Niraparib

Niraparib je zkoumán u nádorů s mutací *BRCA1/2* i sporadických solidních nádorů. Do studie fáze Ib bylo zařazeno 100 pacientů s pokročilými solidními nádory s dávkováním 300 mg denně. U pacientek s *BRCA* mutovaným ovariálním karcinomem byla zjištěna PR 40 % (8 z 20), a to více u platina senzitivních (50 %) než platina rezistentních nádorů (33 %). Částečná odpověď byla pozorována i u sporadických HGSO, a to u dvou ze tří pacientek s platina senzitivním nádorem a tří z 19 pacientek (16 %) s platina rezistentním onemocněním.

Niraparib byl také hodnocen v nedávno dokončené studii fáze III NOVA (NCT01847274) u pacientek s recidivujícím platina senzitivním HGSO. Studie prokázala významné prodloužení PFS u pacientek s mutací genů *BRCA1/2* – 21,0 vs. 5,5 měsíce (HR 0,27, $p < 0,0001$) a u pacientek s deficiencí HR – 12,9 vs. 3,8 měsíce (HR 0,38, $p < 0,0001$).

Další studie fáze I/II zkoumá účinnost niraparibu v kombinaci s bevacizumabem ve srovnání se samotným bevacizumabem. Studie fáze II QUADRA (NCT02354586) hodnotí bezpečnost a účinnost niraparibu u pacientek s ovariálním karcinomem, které obdržely alespoň tři předchozí režimy chemoterapie. Studie PRIMA (NCT02655016) vyhodnocuje účinnost niraparibu v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientek s pokročilým karcinomem, u nichž byla prokázána reparační deficeience HR DNA.

Rucaparib

Rucaparib prokázal příznivou preklinickou a klinickou aktivitu u pacientek s ovariálním karcinomem s mutací genů *BRCA1/2* a u pacientek se sporadickým platina senzitivním karcinomem ovaria. Studie fáze I hodnotí rucaparib u pacientů s pokročilými solidními nádory, včetně *BRCA1/2* mutovaného ovariálního karcinomu, karcinomu prsu a karcinomu pankreatu, v dávce

600 mg dvakrát denně. Významná odpověď byla pozorována u podskupin pacientek s platina senzitivním i platina rezistentním ovariálním karcinomem. CR, PR nebo SD po 12 týdnech bylo prokázáno u 13 ze 14 pacientek.³³

Studie 10 (NCT01482715) zkoumá účinnost rucaparibu v dávce 600 mg dvakrát denně u výrazně předlčených pacientek s *BRCA1/2* mutovaným HGSO.³⁴

Studie fáze II a fáze III ARIEL 2 a ARIEL 3 hodnotí rucaparib u pacientek s relabujícím platina senzitivním karcinomem, u nichž bylo provedeno genomové vyšetření nádorových buněk. Studie mají ověřit skóre deficeience HR nové generace sekvenčních testů DNA, které předurčují stupeň ztráty heterozygocity (LOH) jako markeru genomové nestability s predikcí odpovědi na rucaparib. Předběžné údaje ze souboru 135 pacientů, u nichž byly provedeny sekvenční testy, prokázaly odpověď na rucaparib. U pacientů s mutací genů *BRCA1/2* byla ORR 69 %, u pacientů s *BRCA*-like LOH mutací byla ORR 39 %. Naproti tomu u pacientek bez mutace *BRCA1/2* nebo *BRCA*-like LOH mutace byla ORR pouze 11 %.³⁵

Snížení hranice sekvenčních testů DNA ztráty heterozygocity zlepšuje výběr pacientů s mutací *BRCA*-like LOH mutací a zvyšuje účinnost rucaparibu. Aktualizované údaje ze souboru 204 pacientů s užitím nižších zařazovacích hodnot prokázaly zvýšené hodnoty odpovědi na rucaparib. U pacientů s mutací *BRCA* byla ORR 80 %, u pacientů s *BRCA*-like LOH mutací 39 % a u pacientů bez mutace *BRCA* nebo *BRCA*-like LOH byla ORR 14 %.³⁶

Talazoparib

Talazoparib, dříve známý jako BMN673, je perorální inhibitor PARP, který je zkoumán u pacientů s pokročilými nebo recidivujícími solidními nádory. V preklinických studiích vykazoval talazoparib selektivní protinádorovou cytotoxicitu v mnohem nižších koncentracích než olaparib, rucaparib a veliparib. Preklinické studie ukázaly, že talazoparib, olaparib, rucaparib a veliparib inhibují katalytickou aktivitu PARP podobně, nicméně talazoparib je účinnější v zachycování komplexů PARP-DNA. Studie

fáze I ukázala slibnou klinickou aktivitu při dávce talazoparibu 1 000 µg jednou denně. Jedenáct ze 17 pacientů s mutací genů *BRCA1/2* prokázalo odpověď na talazoparib.³⁷

Studie fáze I, do níž byli zařazeni pacienti s pokročilým solidním nádorem včetně ovariálního karcinomu, zkoumá účinnost kombinované terapie s cytostatikem temozolomidem. Výsledky prokázaly účinnost při aplikaci standardní dávky talazoparibu a snížené senzibilizační dávky temozolomidu. Téměř všechny z výše uvedených inhibitorů PARP byly ve studiích fáze I kombinovány s cytostatiky, většina z těchto kombinovaných studií však musela být předčasně ukončena kvůli zvýšené toxicitě nebo z důvodu nutnosti snižování dávky inhibitoru PARP až na úroveň dávky subterapeutické. Ve všech těchto dřívějších studiích byly podávány standardní dávky cytostatik a dávkování inhibitoru PARP se postupně zvyšovalo. Tato studie zachovávala standardní účinnou dávku inhibitoru PARP a dávka cytostatika se postupně navyšovala, až bylo dosaženo maximální tolerované dávky.

Na základě slibných klinických účinků prokázanych u pacientek s ovariálním karcinomem budou otevřeny další klinické studie hodnotící talazoparib, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s temozolomidem. Do studie budou zařazovány pacientky s relabujícím ovariálním karcinomem, u nichž byla prokázána deficeience HR a selhala u nich předchozí léčba inhibitory PARP, nebo pacientky, které ještě nebyly inhibitory PARP léčeny. Tato studie poskytne cenné informace o tom, zda talazoparib, který má jedinečnou schopnost vychytávání PARP-DNA, bude mít aktivitu v druhé linii léčby inhibitory PARP buď v monoterapii, nebo v kombinaci s nízkodávkovanou chemoterapií.

ZÁVĚR

V současné době jsou třeba další klinické studie hodnotící přežití pacientů a kvalitu jejich života, aby stanovily optimální léčebnou strategii zařazení inhibitorů PARP buď jako udržovací léčby po chemoterapii první linie, nebo u relabujících ovariálních karcinomů v kombinaci s cytostatiky, antiangiogenními látkami a dalšími molekulami.

LITERATURA

1. Registry NC. Cancer Incidence 2011. Health Statistics. Czech republic, Prague, 2014.
2. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2007;7:20–28.
3. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology* 2010;34(3):433–443.
4. Weil MK, Chen AP. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2011;35(1):7–50.
5. Tesařová P. Novinky v cílené biologické léčbě karcinomu prsu. *Postgrad med* 2011;6:609–615.
6. 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.
7. 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.
8. Evers B, Drost R, Schut E, et al. Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res* 2008;14(12):3916–3925.
9. Palet AE, De Lorenzo SB, Flatten KS, et al. Failure of iniparib to inhibit PARP in vitro. *Clin Cancer Res* 2012;18(6):1655–1662.
10. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC, et al. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol* 2014;25(1):32–40.
11. Liu JF, Matulonis UA. New strategies in ovarian cancer: translating the molecular complexity of ovarian cancer into treatment advances. *Clin Cancer Res* 2014;20(20):5150–5156.
12. Sehouli J, Braicu EI, Chekerov R. PARP inhibitors for recurrent ovarian carcinoma: Current treatment and future options. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(2):1654–1659.
13. Fong PC, Yap Ta, Boss DS, et al. PARP inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2512–2519.
14. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral PARP inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):245–251.
15. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a PARP inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(4):372–379.
16. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open label, non randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):852–861.
17. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–1392.
18. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852–861.
19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: In interim analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl.): abstract 5501.
20. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):199–203.
21. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–250.
22. Bhatia S. Therapy related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013;40(6):666–675.
23. Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Target Oncol* 2016;11(3):401–415.
24. Moore KN, DiSilvestro P, Lowe ES, et al. SOLO 1 and SOLO 2: Randomized phase III trials of olaparib in patients with ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl. 5): abstract TPS5616.
25. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):87–97.
26. Del Conte G, Sessa C, von Moos R, et al. Phase I of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumors. *Br J Cancer* 2014;111(4):651–659.
27. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multi-study analysis of response rates and safety. *Ann Oncol* 2016;27(6):1013–1019.
28. Yadav A, Kumar B, Teknos T, et al. Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by down regulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA repair proteins. *Mol Cancer Ther* 2011;10(7):1241–1251.
29. Liu JF, Barry Wtr, 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.
30. Matulonis UA, Wulf G, Barry W, et al. Phase I of oral BKM120 or BYL719 and olaparib for high grade serous ovarian cancer or triple-negative breast cancer: Final results of BKM120 plus olaparib cohort. *Cancer Res* 2015;75(suppl. 15): abstract CT324.
31. Michalarea V, Lorente D, Lopez J, et al. Accelerated phase I trial of two schedules of the combination of the PARP inhibitor olaparib and AKT inhibitor AZD5363 using a novel inpatient dose escalation design in advanced cancer patients. *Cancer Res* 2015;75(suppl. 15): abstract CT323.
32. Bell-McGuinn KM, Brady WE, Schilder RJ, et al. A phase I study of continuous veliparib in combination with IV carboplatin/paclitaxel or IV/IP paclitaxel/cisplatin and bevacizumab in newly diagnosed patients with previously untreated epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl.): abstract 5507.
33. Kristeleit RS, Burris H, LoRusso P, et al. Phase 1/2 study of oral rucaparib: final phase 1 results. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl. 5): abstract 2573.
34. Drew Y, Ledermann J, Hall G, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the PARP rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2016;114(7):723–730.
35. McNeish I, Coleman RL, Scott C, et al. Results of ARIEL 2: a phase 2 study trial to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib using tumor genetic analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl.): abstract 5508.
36. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGinn, et al. Refinement of prespecified cutoff for genomic LOH in ARIEL 2 part 1: A phase II study of rucaparib in patients with HGOC. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl.): abstract 5540.
37. DeBono JS, Mina LA, Gonzalez M, et al. First in human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl. 15): abstract 2580.
38. Wainberg ZA, Hecht JR, Konecny GE, et al. Safety and efficacy results from a phase I dose-escalation trial of the PARP inhibitor talazoparib in combination with either temozolomid or irinotecan in patients with advanced malignancies. *Cancer Res* 2016;76(suppl. 14): abstract CT011.