

Vloga PARP inhibitorjev pri zdravljenju raka jajčnikov

Mirjana Pavlova Bojadžiskl

Izvleček

Paradigma zdravljenja epiteljskega raka jajčnikov in zlasti seroznega raka jajčnikov visoke stopnje se je v zadnjih 5 letih hitro spreminjala. Preskušanje SOLO-1 je spremenilo standardno zdravljenje bolnic z na novo diagnosticiranim, napredovalim rakom jajčnikov z mutacijo v genih BRCA 1,2 in pokazalo, da je olaparib v primerjavi s placebom bistveno zmanjšal tveganje za smrt ali napredovanje bolezni ter klinično izboljšal celokupno preživetje. Skupaj s poznejšimi preskušnji zaviralcev PARP, pri bolnikih ne glede na status mutacije BRCA, vključno s PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 in PAOLA-1, imamo širšo izbiro zdravljenja, ki ga je mogoče molekularno prilagoditi bolnikom, z odobritvijo zdravljenja z olaparibom pri raku jajčnikov z mutacijo v genih BRCA 1,2, olaparibom in bevacizumabom pri bolnic z pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD+) in niraparib neodvisno od statusa HRD ali BRCA. S temi možnostmi in z razpoložljivostjo olapariba, nirapariba in rukapariba za ponavljajočo bolezen, ki je odgovorila na platino, lahko zdaj odložimo napredovanje raka jajčnikov in s tem časovno točko, ko bodo bolnice potrebovale novo linijo zdravljenja.

Uvod

Epitelijski rak jajčnikov je drugi najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Kljub napredovali diagnostiki je bolezen v večini primerov diagnosticiran v napredovalem stadiju(III,IV). 5 letno preživetje bolnic je približno 40%. Prvo zdravljenje temelji na ustreznem kirurškem posegu. Po optimalni citoredukciji sledi sistemsko zdravljenje. Priporočena je kombinirana kemoterapija na osnovi platine (karboplatin, cisplatin) in paklitaksela. Pri 5–10 % bolnic lahko posledica mutacij v genih BRCA1/2. Pri seroznemu karcinomu visokega gradusa je verjetnost mutacije v genih BRCA1/2 (13–22 %). Mutacija je lahko prisotna v somatskih ali v zarodnih celicah.

Paradigma zdravljenja epiteljskega raka jajčnikov in zlasti seroznega raka jajčnikov visoke stopnje se je v zadnjih 5 letih hitro spreminila, tako da indikacije zdravljenja s zaviralci PARP se je razširila tako, da ne vključuje le bolnic z mutacijo v genih BRCA 1/2 in s pomanjkanjem homologne rekombinacije, temveč je možno tudi pri bolnic brez pomanjkanje homologne rekombinacije.

Poli (adenozin difosfat-riboza) polimeraza ali PARP je skupno ime za družino proteinov, v katero spada 18 encimov. Vsem je skupno to, da katalizirajo reakcijo ADP-ribozilacije, to je dodajanje ADP-riboznih enot na tarčne proteine, največkrat na glutamat, redkeje aspartat ali lizin. . Predvsem je pomembna vloga pri popravljanju napak na DNA, kjer PARP deluje kot signal za

aktivacijo popravljanih mehanizmov DNA, lahko pa tudi aktivira poti celične smrti ali uravnava transkripcijo določenih genov. Najbolje raziskana je vloga pri popravljanju enojnih prelomov DNA, torej prelomov ene verige dvojne vijačnice. Za njihovo popravljanje je v celici odgovoren mehanizem z imenom »popravlanje z izrezovanjem baze« ali BER (base excision repair). Zaradi pomembne vloge pri mehanizmih popravljanja DNA je PARP postal pomembna tarča za načrtovanje protitumorskih zdravil. Veliko zanimanje za zaviralce PARP pa sta sprožili vzporedni objavi Farmerja in Bryanta leta 2005, ki sta pokazali, da so rakave celice s homozigotno mutacijo genov BRCA1 ali BRCA2 izjemno občutljive na zaviralce PARP. PARP namreč skrbi za odpravo napak na enojni verigi; te so pogoste, saj lahko nastanejo spontano zaradi običajnega celičnega metabolizma, lahko pa so tudi sprožene z alkilirajočimi sredstvi ali ionizirajočim sevanjem. Za tumorske celice je značilno, da se delijo hitreje in pogosteje od zdravih celic, zato je časa za popravilo poškodbe manj. Če taka celica enojnega preloma ne odpravi, replikacijske vilice v fazi celičnega cikla S naletijo nanj, kar vodi do nastanka dvojnega preloma in porušitve. Tako napako bi zdrava celica odpravila s homologno rekombinacijo – če ta poteka nemoteno, celica lahko preživi kljub neaktivnosti PARP. Vendar sta za proces homologne rekombinacije ključna proteina BRCA1 ali BRCA2, prvi deluje kot ogrodje za vezavo ostalih encimov homologne rekombinacije, drugi pa skrbi za pravilno delovanje Rad51, ki je odgovoren za iskanje homologne regije. Ob mutaciji BRCA1/2, homologna rekombinacija ne poteka, celici pa so odvzete vse možnosti, da bi poškodbo odpravila, kar vodi v celično smrt.

Inhibicija PARP bo torej citotoksična le za tumorske celice in ne za ostale celice v telesu. Tak princip, kjer je okvara enega samega gena ali proteina praktično neškodljiva, postane pa smrtna v kombinaciji z okvaro drugega proteina, imenujemo princip celične sintezne smrtnosti.

Zaviralci PARP pri vzdrževalnim zdravljenjem rakov jajčnikov

Pri bolnicah z napredovalo boleznijo (stadij IIIB, IIIC, IV) imamo za vzdrževalno zdravljenje na voljo dve vrsti tarčnih zdravil: bevacizumab in zaviralce PARP (angl. poly (ADP-ribose) polymerase).

Olaparib

Olaparib je prvo registrirano tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev PARP proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v deoksiribonukleinski kislini (DNK). Pri bolnicah z napredovalim (FIGO stadij III in IV) epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom, po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine je olaparib registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje po zaključeni kemoterapiji. Olaparib je peroralno zdravilo v obliki tablet (tablete 150 mg in 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek olapariba je dvakrat 300 mg, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 24 mesecev. Bolnice, ki imajo po 2 letih znake bolezni in bi jim

nadaljevanje zdravljenja po mnenju internista onkologa dodatno koristilo, lahko zdravljenje prejemajo več kot 2 leti.

Varnost in učinkovitost olapariba za vzdrževalno zdravljenje so raziskali pri bolnicah z na novo diagnosticiranim, napredovalim (stadij III-IV po FIGO), seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov visokega gradusa in mutacijo gena BRCA1/2 (BRCA1/2m) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine, in sicer v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim, multicentričnem preskušanju III. faze Solo -1. Študija je pokazala klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje PFS po oceni raziskovalca za olaparib v primerjavi s placebom. Po 5 letnem sledenju je bilo 48.3% bolnic v olaparib skupini in 20.5% bolnic v placebo skupini brez znakov za napredovanje bolezni. Največ smrtnih dogodkov zaradi raka jajčnikov je v obdobju 5-10 let po diagnozi. Zaradi tega je bila narejena deskriptivna analiza, po 7 letih sledenja kot pomembna časovna točka za oceno preživetja.

Deskriptivna analiza je bila objavljena na letošnjem ESMO kongresu in je pokazala klinično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja.

Pri dozorelost podatkov 38.1%, mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri bolnicah ki so prejemale olaparib in 75.2 mesecev v placebo skupini z razmerjem tveganja za celokupno preživetje (OS) HR 0.55 (95% IZ 0.40; 0.76;)

Po 7 letih 45.3% bolnic ki so prejemale olaparib v primerjavi z 20.6% bolnic v placebo skupini so bile žive in še niso prejele prvo naslednjo linijo zdravljenja. Incidenca MDS/AML ostaja nizka in nove primarne maligne bolezni ostajajo dobro uravnotežene med skupinami.

Niraparib

Niraparib je zaviralec poli-(ADP-riboza) polimeraz (PARP), in sicer PARP1 in PARP2, ki imata vlogo pri popravljanju poškodb DNA. Študije in vitro so pokazale, da citotoksičnost, ki jo spodbuja niraparib, morda vključuje zaviranje encimske aktivnosti PARP in povečano tvorbo kompleksov PARP-DNA, ki privedejo do poškodb DNA, apoptoze in celične smrti. Je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z mutacijo gena BRCA 1/2 ali brez nje z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Niraparib je peroralno zdravilo v obliki kapsul (kapsule 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Preskušanje PRIMA je bilo dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje III. faze, v kateri so bolnice s popolnim ali delnim odzivom na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine v razmerju 2:1 randomizirali na niraparib ali na usklajen placebo. Randomizacija je bila stratificirana po

najboljšem odzivu v prvi liniji zdravljenja s platino (popoln odziv v primerjavi z delnim odzivom), neoadjuvantni kemoterapiji (NAKT) ("da" ali "ne") in stanju pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD - homologous recombination deficiency) ["pozitivno (pomanjkanje HR)", "negativno (ustrezna HR)" ali "ni določeno"]. Preskušanje PRIMA je pri bolnicah, randomiziranih na niraparib, pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi z bolnicami, randomiziranimi na placebo, in sicer tako v populaciji s pomanjkanjem HR kot v celotni populaciji. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni po prvem nadaljnjem zdravljenju (PFS2) in celokupno preživetje. Znotraj populacije s pomanjkanjem HR so v podskupini bolnic z BRCA-mutiranim rakom jajčnikov (N = 223) ugotovili razmerje ogroženosti 0,40 (95-% IZ: 0,27; 0,62). V podskupini bolnic s pomanjkanjem HR, a brez mutacije BRCA, so ugotovili razmerje ogroženosti 0,50 (95-% IZ: 0,31; 0,83). V populaciji z ustrezno HR (N = 249) je bilo razmerje ogroženosti 0,68 (95-% IZ: 0,49; 0,94).

Olaparib v kombinaciji z bevacizumabom

Registrirano je tudi kombinirano vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom in olaparibom pri bolnicah s pomanjkanjem homologne rekombinacije (angl. homologous recombination deficiency, HRD), opredeljeno z mutacijo gena BRCA 1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo, z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Študija PAOLA-1 je bila randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano multicentrično preskušanje III. faze, ki je primerjalo učinkovitost in varnost olapariba (300 mg [2 x 150 mg v tabletah] dvakrat na dan) v kombinaciji z bevacizumabom (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v intravenski infuziji) ter placeba v kombinaciji z bevacizumabom za vzdrževalno zdravljenje bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom po prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom. Zdravljenje z bevacizumabom je v celoti trajalo do 15 mesecev/22 ciklusov, vključno z obdobjem uporabe s kemoterapijo in uporabe kot vzdrževalno zdravljenje.

Primarna analiza je pokazala izboljšano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) dobiti (HR 0.59, 95% CI 0.49–0.72; $P < 0.001$), posebej pri bolnic s pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD+; BRCA1/2 mutacijo [BRCAm] in/ali genomsko nestabilnostjo).

Po 5 letih sledenja na ESMO kongresu 2022 je bila predstavljena posodobljena analiza, ki je pokazala izboljšano celokupno preživetje pri bolnic z pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD+) z razmerjem tveganja (HR 0.62, 95% IZ 0.45;0.85; 5 letno celokupno preživetje 65.5% v primerjavi s 48.4%), z dobiti pri HRD+ bolnic z/ brez sBRCA mutacije.

Brez dobiti v skupini brez pomanjkanja homologne rekombinacije, razmerje tveganja (HR 1.19, 95% IZ 0.88;1.63)

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je odobril financiranje zdravljenja z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib v monoterapiji, medtem ko financiranje zdravljenja s kombinacijo olapariba in bevacizumaba v Sloveniji za zdaj še ni odobreno.

Zaviralci PARP pri zdravljenju ponovitve raka jajčnikov

Če bolnica v predhodnem zdravljenju še ni prejela zaviralca PARP, v primeru ponovitve bolezni lahko ga uporabimo kot vzdrževalno zdravljenje po delnem ali popolnem odgovoru na kemoterapijo na osnovi platine ali kot monoterapijo. Olaparib, niraparib in rukaparib so registrirani za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih se je ponovil epitelijski rak jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z delnim ali popolnim odgovorom na kemoterapijo na osnovi platine.

Olaparib

Varnost in učinkovitost olapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so raziskali v Solo-2, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanjem III. faze pri bolnicah, ki so imele PSR raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka z germinalno mutacijo gena BRCA1/2.

Študija je primerjala učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z olaparibom, uporabljanim do napredovanja bolezni, in uporabo placeba pri bolnicah s slabo diferenciranim seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov, ki so bile v odzivu (popolnem odzivu [CR] ali delnem odzivu [PR]) po dokončanju kemoterapije na osnovi platine. Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) z olaparibom v primerjavi s placebom z ROg 0,30 (95 % IZ 0,22 do 0,41, $p < 0,0001$, mediana 19,1 mesecev z olaparibom in 5,5 meseca s placebom).

Niraparib

Varnost in učinkovitost nirapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so proučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim mednarodnem preiskovanju 3. faze (NOVA) pri bolnicah z relapsom v glavnem na platino občutljivega seroznega epitelijskega karcinoma jajčnika, jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka visoke stopnje, ki je bil občutljiv na platino.

Študija je dosegla svoj primarni cilj statistično značilnega izboljšanja PFS za vzdrževalno monoterapijo z niraparibom v primerjavi s placebom v kohorti z mutacijo gena BRCA (HR 0,27;

95-% IZ*: 0,173; 0,410; $p < 0,0001$) in v celotni kohorti ne-gBRCAmut (HR 0,45; 95-% IZ*: 0,338; 0,607; $p < 0,0001$).

Rukaparib je poleg tega registriran kot monoterapija za zdravljenje ponovitve epitelijskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 za bolnice po dveh ali več linijah zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in z nezmožnostjo nadaljnega zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.

V Sloveniji je ZZS do zdaj odobril financiranje vzdrževalnega zdravljenja ponovitve bolezni z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib, če bolnice s temi zdravili predhodno še niso bile zdravljene. Zdravilo bevacizumab je indicirano ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2, apliciramo ga intravensko vsake tri tedne, priporočen odmerek je 15 mg/kg. Olaparib je v Sloveniji ZZS odobril samo za bolnice s somatsko ali zarodno mutacijo gena BRCA 1/2. Priporočljiv začetni odmerek olapariba je dvakrat 300 mg dnevno. Niraparib je indiciran ne glede na prisotnost mutacije v genu BRCA 1/2. Priporočljiv začetni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg dnevno v enem odmerku. Vzdrževalno zdravljenje z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib pri zdravljenju ponovitve bolezni poteka do napredovanja bolezni ali do pojava toksičnosti.

Literatura

1. Kenig, Saša Zaviralci poli(adenozin difosfat-riboza) polimeraze pri zdravljenju raka. Farmaceutski vestnik, 2017 letnik 68, številka 3, str. 203-209. URN:NBN:SI:DOC-XFRU0B80 from <http://www.dlib.si>
2. N.Kovačević, B.Šegedin, S.Merlo Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji, Onkološki Inštitut Ljubljana, 2022 ISBN 978-961-7029-47-5 Cobiss.SI-ID 124802051
3. P.DiSilvestro, S.Banerjee Overall survival (OS) at 7-year follow up (f/u) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OS) and a BRCA mutation (BRCAm) who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG-3004 trial abstract 5170 ESMO Congress Paris 2022
4. Gonzales Martin A, Podhuri B, Vergote I, Niraparib in patients with newly diagnosed ovarian cancer, dec 2019 N Engl J Med 2019; 381:2391-2402
5. Mirza M.R, Monk B.J Niraparib maintenance therapy in platinum sensitive recurrent ovarian cancer, dec 2016 N Engl J Med 2016; 375:2154-2164
6. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May; 22(5):620-631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33743851

7. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol.* 2017 Aug;9(8):519-531. doi: 10.1177/1758834017714993. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28794804; PMCID: PMC5524247.