

LYNPARZA™ (olaparib) – novo tarčno zdravilo pri raku jajčnikov

Erik Škof, Mateja Krajc

Rak jajčnikov je drugi najpogostejši rak med ginekološkimi rakavimi obolenji v Sloveniji. Večinoma se pojavi v pomenu-pavznem obdobju (srednja starost bolnic je 60 let). Gre za bolezen, ki nima specifičnih simptomov in znakov bolezni. Kljub napredkom medicine zaenkrat nimamo primerne presejalne metode in posledično presejalnega programa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov. Zaradi tega ima večina bolnic ob postavitvi diagnoze napredovalo bolezen (stadij III ali IV). To je glavni razlog, da se bolezen pogosto ponovi. Petletno preživetje bolnic z rakom jajčnikov je le okoli 40-odstotno (1). Prvo zdravljenje bolezni predstavlja operacija in kemoterapija, običajno v kombinaciji platine s taksani (2). Bolnice prejmejo kemoterapijo večinoma po operaciji (adjuvantna kemoterapija), če operacija ni možna takoj, pa pred operacijo (neoadjuvantna kemoterapija). Cilj primarnega zdravljenja je, da po operaciji ni makroskopsko vidnega ostanka bolezni. Če gre za napredovalo bolezen (stadij IIIB, IIIC ali IV), lahko bolnice v sklopu primarnega zdravljenja poleg kemoterapije prejmejo tudi biološko zdravilo bevacizumab. Bevacizumab je inhibitor VEGF, ki podaljša preživetje brez ponovitve oz. napredovanja bolezni za 3 do 6 mesecev, ne podaljša pa celokupnega preživetja bolnic (3, 4).

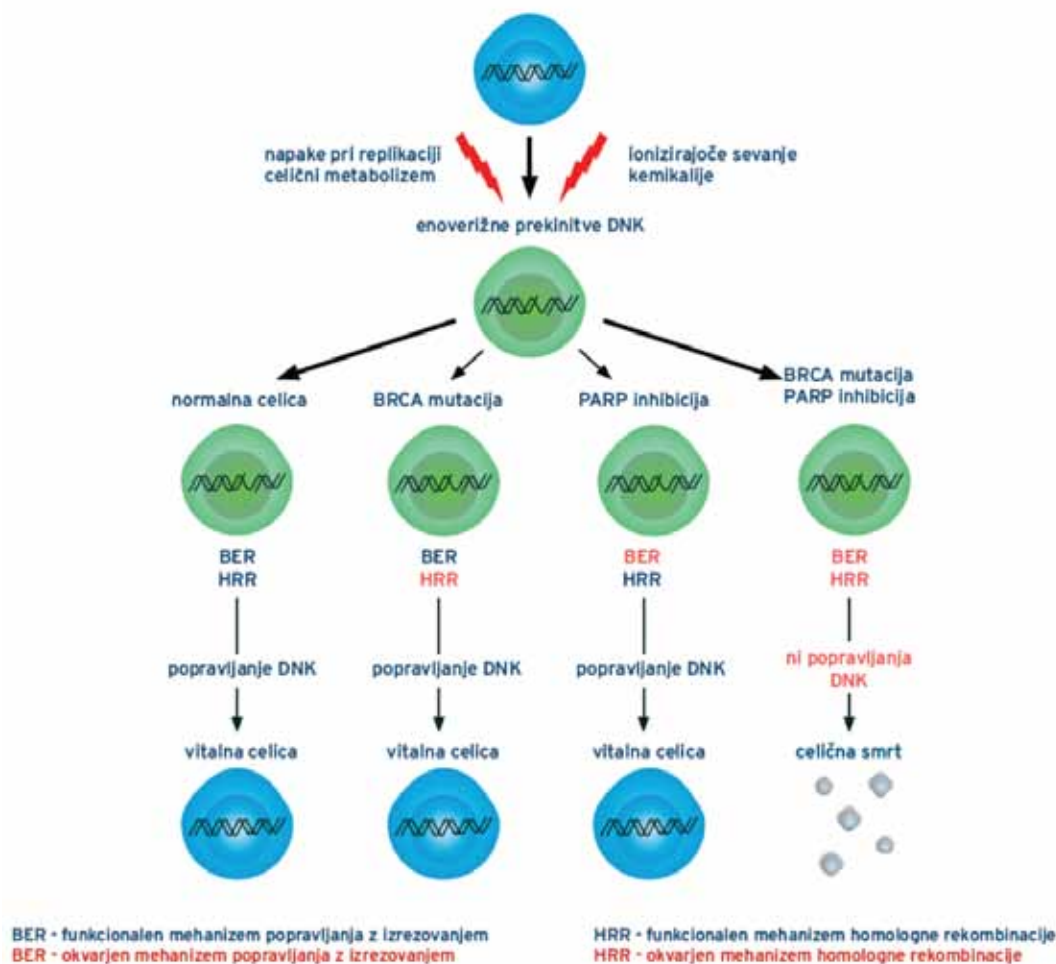
Ko se bolezen ponovi, predstavlja zdravljenje s kemoterapijo temeljno zdravljenje, kajti le redko je možna operacija. Zaenkrat nimamo na voljo bioloških označevalcev, na osnovi katerih bi izbirali vrsto kemoterapije. Trenutno je glavni dejavnik, ki vpliva na izbor kemoterapije, čas od zaključka predhodnega zdravljenja, t. i. *platinum free interval* (PFI). Ko PFI traja dlje kot 6 mesecev, gre za bolezen, ki je občutljiva na preparate platine, ko pa je PFI krajši od 6 mesecev, gre za bolezen, ki je rezistentna na preparate platine. Zdravilo bevacizumab se lahko priključi kemoterapiji, vendar le, če ga bolnice niso prejele že v predhodnem zdravljenju. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji pri ponovitvi bolezni podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (za 4 mesece), ne podaljša pa celokupnega preživetja bolnic (5, 6).

V zadnjih letih tudi pri raku jajčnikov prihaja do pomembnih novosti. Danes vemo, da rak jajčnikov ni ena bolezen, temveč obstaja vsaj 5 histoloških tipov. Najpogostejši je slabo diferencirani serozni tip, za katerega je značilno, da je kemosenzitiven, medtem ko sta mucinozni in svetlocelični tip kemorezistentna. Kljub različnim histološkim tipom raka jajčnikov pa zaenkrat ostaja sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in bevacizumabom enako, ne glede na histološki tip raka. Rak jajčnikov je lahko (tako kot rak dojke) povezan z mutacijo genov *BRCA1/2* in je tako lahko povezan z dednim sindromom raka dojke in/ali jajčnikov. Največja verjetnost, da gre za mutacijo v genih *BRCA1/2*, obstaja pri slabo diferenciranemu seroznemu tipu, kjer naj bi bila mutacija navzoča kar pri 13 do 22 % bolnic, tudi v primeru negativne družinske anamneze (7, 8). Zato vsem bolnicam, ki imajo ta histološki tip raka jajčnikov, po novem svetujemo genetsko svetovanje. Pred kratkim je bilo v EU registrirano novo tarčno zdravilo Lynparza™ (olaparib) za zdravljenje bolnic z recidivnim

seroznim karcinomom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (PPSC), ki imajo znano mutacijo v genih *BRCA1/2* (somatsko mutacijo ali mutacijo zarodnih celic). Olaparib je bil registriran na osnovi podanalize raziskave faze II (9), v kateri so imele bolnice z mutacijo v genih *BRCA1/2*, ki so bile zdravljene z olaparibom, za 7 mesecev daljše preživetje brez napredovanja bolezni, kot bolnice, ki niso bile zdravljene z olaparibom (11 mesecev proti 4 mesecem); razlika je bila statistično značilna (HR 0,18; $p < 0,00001$). Razlik v celokupnem preživetju bolnic med skupinama ni bilo. Olaparib je peroralno zdravilo v obliki kapsul, kar omogoča, da ga lahko bolnice jemljejo doma. Po doslej znanih podatkih sta bila najpogostejša neželena učinka blaga slabost in utrujenost. Pri tem je 25 % bolnic prejelo malo olaparib dveh let ali več, prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov pa je bila redka (le pri 9 % bolnic), kar kaže na to, da je zdravljenje z olaparibom večinoma dobro prenosljivo, to pa predstavlja izrazito prednost v primerjavi s kemoterapijo, ki je bila doslej edina možnost zdravljenja recidivnega raka jajčnikov (9).

Zdravilo Lynparza™ (olaparib) je bilo pred kratkim registrirano tudi v ZDA, vendar ne za povsem isto indikacijo. V EU je olaparib registriran kot vzdrževalno zdravljenje po zaključenem predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, medtem ko je v ZDA registriran kot samostojna terapija pri bolnicah, ki so pred tem prejele vsaj tri ali več linij kemoterapije.

Olaparib je inhibitor encima PARP (poly(ADP-riboza)-polimeraza). PARP je ključni encim, ki sodeluje pri popravljanju enoverižnih prekinitev DNK z mehanizmom BER (ang. *base excision repair*) in na ta način omogoča normalno podvajanje ter razmnoževanje celic. V primeru inhibicije BER s inhibitorjem PARP olaparibom se te enoverižne prekinitev DNK ne popravijo, zaradi česar pride ob podvajanju DNK do številnih dvoverižnih prekinitev DNK. Dvoverižne prekinitev DNK celica normalno popravi z mehanizmom popravljanja s homologno rekombinacijo, za kar pa je potreben vsaj en funkcionalen alel gena *BRCA1/2*. Pri tumorskih celicah, ki se delijo zelo hitro in imajo mutacijo v genih *BRCA1/2* na obeh alelih, pride zato ob zdravljenju z olaparibom do številnih dvoverižnih prekinitev DNA, kar vodi v celično smrt. Normalne celice imajo vsaj en funkcionalen gen *BRCA*, zato lahko preživijo kljub delovanju inhibitorja PARP, saj celica povzroči enoverižne prekinitev zaradi inhibicije PARP uspešno odpravi z mehanizmom popravljanja s homologno rekombinacijo (10). Gre za nov, edinstven princip delovanja zdravila na DNK, ki za razliko od drugih, doslej znanih zdravil, sam po sebi ne povzroča neposredne poškodbe DNK, pač pa za svoje delovanje izkorišča sočasno navzočo okvaro v popravljalnih mehanizmih DNK (t. i. sintetična smrtnost) – slika 1. Gensko testiranje na mutacije genov *BRCA1/2* pri bolnicah z rakom jajčnikov je torej pomembno z dveh vidikov. Izvid je pomemben predvsem za načrtovanje sistemskega zdravlje-



Slika 1. Mehanizem delovanja PARP-inhibitorja Olaparib

nja, prav tako pa pomembno vpliva na obravnavo celotne družine. Če se rakava obolenja v družini pojavljajo zaradi podedovane okvare genov *BRCA*, pa je to pomembno za načrtovanje genskega testiranja in načrtovanje preventivnih pregledov za vse krvne sorodnike. Zato vsem bolnicam, ki imajo slabo diferenciran serozni tip raka jajčnikov po novih priporočilih, ne glede na družinsko anamnezo, svetujemo gensko testiranje.

Pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA1* je verjetnost, da bo ženska do svojega 85. leta starosti zbolela za rakom dojke, 60- do 85-odstotna (brez mutacije okoli 10 %), za razvoj raka jajčnikov pa 20- do 40-odstotna (brez mutacije 1–2 %) (11). Tudi pri nosilkah mutiranega gena *BRCA2* opažamo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov, čeprav v nekoliko nižjih odstotkih kot pri *BRCA1*. Je pa ta okvara povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke pri moških in raka prostate (12, 13).

Gensko testiranje se izvaja na *Onkološkem inštitutu Ljubljana* že od leta 1999, in sicer v *Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje*, kjer se z multidisciplinarnim pristopom obravnava bolnike s pozitivno družinsko anamnezo v smislu raka oz. tiste, pri katerih se zaradi narave bolezni

pomisli, da je zanjo lahko kriva podedovana genska okvara. Testiranje se izvaja za tiste dedne sindrome, kjer lahko posameznikom glede na izvid omogočimo preventivne preglede, profilaktične posege ali ciljano zdravljenje. Svetovanje in testiranje potekata v okviru strogega protokola kliničnih poti ter smernic (14), pri čemer je obravnava vsakega posameznika vedno individualna. Obvezen je posvet z zdravnikom pred testiranjem in ob prevzemu rezultatov testiranja.

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA SVETOVANJE PRI SUMU NA DEDNI RAK DOJK IN/ALI JAJČNIKOV (15):

- znana mutacija v družini;
- rak dojke pred 40. letom starosti;
- obojestranski rak dojke;
- trojno negativni rak dojke pred 50. letom starosti;
- rak dojke in jajčnikov pri isti osebi;
- rak jajčnikov (serozni tip visoke stopnje);
- moški z rakom dojke;
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 40. letom starosti,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke,

- sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,
- dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov ne glede na starost,
- tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk in/ali jajčnikov.

Zadnje raziskave kažejo, da imajo nosilke mutacij genov *BRCA 1/2*, ki so redno pod nadzorom in/ali se odločajo za preventivne ukrepe (profilaktično obojestransko mastekto-

mijo s sočasno rekonstrukcijo in/ali bilateralno odstranitvijo jajčnikov z jajcevodni), daljšo pričakovano življenjsko dobo in v manjšem odstotku umirajo za rakom dojk in/ali jajčnikov kot nosilke mutacij genov *BRCA 1/2*, ki se za takšen nadzor ne odločijo. Primer: ženska z opravljeno obojestransko preventivno mastektomijo za 95 % zmanjša ogroženost, da bo zbolela za rakom dojk (16, 17).

Olaparib predstavlja novo možnost sistemskega zdravljenja pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so nosilke mutacije genov *BRCA 1/2*, pri katerih se je bolezen ponovila.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka republike Slovenije, 2015.
2. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17):1320–1329.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–2483.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484–2496.
5. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10; 30(17): 2039–45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23.
6. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA5002 ^).
7. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer.* 2005; 104(12): 2807.
8. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(2): 353.
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, 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 Oncol.* 2014; 15(8): 852–861.
10. Walsh CS. Two decades beyond *BRCA1/2*: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015; 137 (2): 343–350.
11. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science.* 2003 Oct 24; 302 (5645): 643–6.
12. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Aug 4; 91(15): 1310–6.
13. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 15; 22(4): 735–42.
14. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojk in/ali jajčnikov, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
15. Informacija o genetskem svetovanju in testiranju na Onkološkem inštitutu Ljubljana, http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
16. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304(9): 967–975.
17. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(6): 1055–1062.