

# Olaparib v léčbě karcinomu prsu

MUDr. Lucie Reifová | Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

## Souhrn

Reifová L. Olaparib v léčbě karcinomu prsu. *Farmakoterapie* 2020;16(2):230–232.

Olaparib je perorální inhibitor poly(adenosindifosfát-ribóza)polymerázy (PARP), který je účinný v léčbě řady malignit a svoji účinnost prokázal i u metastatického HER2-negativního karcinomu prsu s germinální mutací BRCA. BRCA1 a BRCA2 jsou tumor-supresorové geny kódující proteiny zapojené do opravy dvojitých zlomů DNA. Enzymy PARP jsou nejdůležitějšími enzymy pro opravu jednovláknových zlomů šroubovice DNA. Nádory s mutací BRCA jsou pak extrémně citlivé k blokadě enzymů PARP. Asi 5–10 % pacientek s karcinomem prsu má germinální mutaci BRCA. Nosičky mutace BRCA1 s karcinomem prsu mají asi v 90 % případů triple-negativní karcinom. Tento typ karcinomu je spojen s vyšší agresivitou a kvůli absenci hormonálních receptorů a receptorů HER2 je terapie omezena převážně na cytotoxickou chemoterapii. Klinické studie prokázaly účinnost léčby inhibitory PARP, jako je například olaparib.

## Klíčová slova

olaparib, triple-negativní karcinom prsu (TNBC), mutace BRCA, inhibitory PARP

## Summary

Reifová L. Olaparib in the treatment of breast cancer. *Farmakoterapie* 2020;16(2):230–232.

Olaparib is an oral poly(adenosin diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitor that is effective in the treatment of number of malignancies including metastatic HER2-negative breast cancer with BRCA germline mutation. BRCA1 and BRCA2 are tumor-suppressor genes that encode proteins involved in the repair of DNA double-strand breaks. PARP enzymes are central to the repair of DNA single-strand break. BRCA mutated tumors are extremely sensitive to PARP inhibition. About 5–10 % of all breast cancer patients have germline mutation of BRCA. BRCA1 mutation carriers with the breast cancer have TNBC in about 90 % of cases. This type of cancer is associated with high aggressiveness and due to lack of expression of hormonal receptor and HER2 receptor its therapy is limited mostly to cytotoxic chemotherapy. Clinical trials confirmed effect of the treatment with PARP inhibitors, for example olaparib.

## Key words

olaparib, triple-negative breast cancer (TNBC), BRCA mutation, PARP inhibitors

## Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignita u žen v USA a u žen ve věku 20–59 let je nejčastější příčinou úmrtí na nádor. Triple-negativní karcinom, tj. karcinom s absencí hormonálních receptorů (HR) a receptoru pro epidermální růstový faktor HER2 (TNBC), představuje heterogenní skupinu tumorů a tvoří celkem asi 15 % karcinomů prsu.

Asi 5–10 % pacientek s karcinomem prsu jsou nosičky germinální mutace BRCA. Tato mutace se vyskytuje častěji u pacientek s významně pozitivní rodinnou anamnézou, u mladších žen, u žen s triple-negativním karcinomem prsu a u některých etnik, jako je například populace aškenázských Židů. Pacientky s mutací BRCA1 mají nejčastěji triple-negativní karcinom prsu, zatímco pacientky s mutací BRCA2 mají častěji karcinom s pozitivním estrogením receptorem. Přestože je známo, že mutace BRCA je spojena s vyšším rizikem karcinomu kontralaterálního prsu a ovariálního karcinomu, není jasné, zda je také nezávislým prognostickým faktorem pro metastatický karcinom prsu.

Nosičky germinální mutace BRCA1 s karcinomem prsu mají až v 90 % případů TNBC. S ohledem na absenci známých receptorů je terapie založena převážně na cytotoxické chemoterapii. Celkové přežití u časného nebo pokročilého TNBC je horší ve srovnání s ostatními fenotypy karcinomu prsu. U nemocných s TNBC byla v klinických studiích vyzkoušena celá řada cílených léků a některé již byly zavedeny do praxe: inhibitory angiogeneze, jako je bevacizumab nebo sunitinib, blokátory epidermálního růstového faktoru, jako je cetuximab a erlotinib, checkpoint inhibitory, jako jsou atezolizumab a inhibitory PARP – iniparib, veliparib a olaparib.

## Olaparib – mechanismus účinku

Olaparib je účinný inhibitor enzymů poly(adenosindifosfát-ribóza)polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a jeho účinek na růst určitých nádorových buněčných linií byl prokázán *in vitro* a *in vivo* v monoterapii i v kombinaci s některými metodami chemoterapie.

Enzymy PARP jsou nutné k reparaci jednovláknových zlomů DNA. Pro uskutečnění opravy indukované PARP je zapotřebí, aby se PARP po modifikaci chromatinu sám změnil, odloučil se od šroubovice DNA a usnadnil přístup opravujícím enzymům provádějícím excize bází (base excision repair – BER). Pokud je olaparib navázán na aktivní místo komplexu PARP-DNA, brání uvolnění PARP a zne-možní pak přístup k reparaci. V mnohých se buňkách (jako jsou nádorové) to vede k dvouvláknovým zlomům DNA. V normálních buňkách jsou tyto dvouvláknové zlomy reparovány pomocí homologní rekombinační opravy (homologous recombination repair – HRR). V nádorových buňkách s poruchou funkce HRR genů, jako je BRCA mutace, nemo-hou být tyto zlomy opraveny. To vede k nárůstu genomové nestability nádoru a ke smrti nádorové buňky. Při nepřítomnosti mutace genu BRCA je cesta HRR nahrazena jinými mechanismy. Pro léčbu karcinomu prsu olaparibem je proto podmínkou mutace genu BRCA1 nebo BRCA2, vyšetřena v certifikované laboratoři.

## Klinické studie s olaparibem u karcinomu prsu

Účinnost olaparibu u pacientek s germinální mutací BRCA s metastatickým HER2-negativním karcinomem prsu byla potvrzena ve studii OlympiAD. OlympiAD byla randomizovaná otevřená studie III. fáze srovnávající účinnost olaparibu s monoterapií cytostatikem dle volby lékaře u pacientek s germinální mutací BRCA s metastatickým HER2-negativním (TNBC nebo hormonálně pozitivním) karcinomem prsu předléčených maximálně dvěma režimy chemoterapie pro metastatické onemocnění. Pacientky byly randomizovány do dvou ramen v poměru 2 : 1 buď s olaparibem (tablety 300 mg 2x denně), nebo s monoterapií cytostatikem (kapecitabin, eribulin nebo vinorelbin). Stratifikace byla podle předchozí chemoterapie (ano/ne), přítomnosti hormonálních receptorů (HR+ vs. TNBC) a předchozí expozice platinovým derivátům (ano/ne). Léčba pokračovala do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

tabulka 1 Souhrn klíčových výsledků studie OlympiAD u pacientek s HER2-negativním metastazujícím karcinomem prsu a germinální mutací BRCA1/2 (Podle 7)

|  | Olaparib 300 mg 2x denně                   | Chemoterapie                  |
|--|--|-------------------------------|
| <b>PFS (77% úplnost údajů) – DCO 9. prosinec 2016</b>                  |  |                               |
| Počet příhod : celkový počet pacientek                                 | 163 : 205 (80 %)                           | 71 : 97 (73 %)                |
| Medián času  | 7,0 měs. (95% CI: 5,7–8,3)                 | 4,2 měs. (95% CI: 2,8–4,3)    |
| HR   | 0,58 (95% CI: 0,43–0,80)                   |                               |
| Hodnota p (2stranná)*  | p = 0,0009                                 |                               |
| <b>PFS2 (65% úplnost údajů) – DCO 25. září 2017<sup>†</sup></b>        |  |                               |
| Počet příhod : celkový počet pacientek                                 | 130 : 205 (63 %)                           | 65 : 97 (67 %)                |
| Medián času  | 12,8 měs. (95% CI: 10,9–14,3)              | 9,4 měs. (95% CI: 7,4–10,3)   |
| HR   | 0,55 (95% CI: 0,39–0,77)                   |                               |
| Hodnota p (2stranná)*  | p = 0,0005                                 |                               |
| <b>OS (64% úplnost údajů) – DCO 25. září 2017</b>                      |  |                               |
| Počet příhod : celkový počet pacientek                                 | 130 : 205 (63 %)                           | 62 : 97 (64 %)                |
| Medián času  | 19,3 měs. (95% CI: 17,2–21,6) <sup>†</sup> | 17,1 měs. (95% CI: 13,9–21,9) |
| HR   | 0,90 (95% CI: 0,66–1,23)                   |                               |
| Hodnota p (2stranná)*  | p = 0,5131                                 |                               |
| <b>Potvrzená ORR – DCO 9. prosinec 2016</b>                            |  |                               |
| Počet respondérů : celkový počet pacientek s hodnotitelným onemocněním | 87 : 167 (52 %) <sup>§</sup>               | 15 : 66 (23 %)                |
| 95% CI   | 44,2–59,9                                  | 13,3–34,7                     |
| <b>DOR – DCO 9. prosinec 2016</b>                                      |  |                               |
| Medián   | 6,9 měs. (95% CI: 4,2–10,2)                | 7,9 měs. (95% CI: 4,5–12,2)   |

\*na základě log-rank testu; <sup>†</sup>post-hoc analýza; <sup>‡</sup>medián doby sledování u cenzorovaných pacientek byl 25,3 měsíce u olaparibu vs. 26,3 měsíce u komparátoru; <sup>§</sup>potvrzené odpovědi (podle nezávislé centrální komise) byly definovány jako kompletní nebo částečná odpověď, potvrzená opakovaným zobrazením nejméně 4 týdny po návštěvě, kdy byla odpověď poprvé pozorována. Kompletní odpověď mělo 8 % pacientek s měřitelným onemocněním v rameni s olaparibem vs. 1,5 % pacientek v rameni s komparátorem; částečnou odpověď mělo 74/167 (44 %) pacientek v rameni s olaparibem vs. 14/66 (21 %) pacientek v rameni s chemoterapií. V podskupině pacientek s TNBC činila potvrzená ORR 48 % (41/86) v rameni s olaparibem a 12 % (4/33) v rameni s komparátorem. V podskupině pacientek s HR+ byla potvrzená ORR 57 % (46/81) v rameni s olaparibem a 33 % (11/33) v rameni s komparátorem.

### Vysvětlivky

CI – interval spolehlivosti; DOR – trvání odpovědi; DCO – ukončení sběru údajů; HR – poměr rizik; HR+ – pozitivní hormonální receptor; ORR – četnost objektivních léčebných odpovědí; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresse; PFS2 – čas do druhé progresse nebo úmrtí; TNBC – triple-negativní karcinom prsu

Primárním cílem studie bylo přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS), sekundárním cílem mj. celkové přežití (overall survival – OS). Celkově bylo zařazeno 302 pacientek (205 do ramene s olaparibem, 97 s monochemoterapií – 41 kapecitabin, 34 eribulin a 16 vinorelbin). Analýza prokázala statisticky významné prodloužení PFS v rameni s olaparibem – medián byl 7,0 měsíců oproti zvolené chemoterapii, při níž byl medián 4,2 měsíce.<sup>7</sup> Finální analýza celkového přežití ukázala prodloužení OS v rameni s olaparibem (s mediánem 19,3 měsíce) oproti rameni s chemoterapií (s mediánem 17,1 měsíce). Přestože rozdíl v celkovém přežití není signifikantní, při stratifikaci se ukázal výraznější rozdíl v OS u pacientek, které nebyly předléčeny chemoterapií pro metastatické onemocnění. U pacientek bez předchozí léčby byl medián OS v rameni s olaparibem 22,6 měsíce oproti 14,7 měsíce v rameni se zvoleným cytostatikem.<sup>11</sup>

Hlavními nežádoucími účinky ve studii OlympiAD byla hematologická toxicita (zejména anemie – ta byla někdy i stupně 3), gastrointestinální toxicita (nevolnost, zvracení), vyčerpání a kašel. Většina nežádoucích účinků byla stupně 1–2.

## Farmakokinetické vlastnosti olaparibu

Olaparib se v indikaci karcinomu prsu podává 2x denně po dvou 300mg tabletách. Po perorálním podání se rychle vstřebává a medián plazmatické koncentrace je obvykle dosažen 1,5 hodiny po podání. Současné požití jídla významně neovlivňuje rozsah absorpce, a tak se může olaparib v tabletách (na rozdíl od kapslí) podávat nezávisle na jídle. Olaparib je metabolizován zejména prostřednictvím cytochromu CYP3A4/5. Souběžné podávání středně silných a silných inhibitorů CYP3A se proto nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních lécivech. Olaparib by neměl být podáván ženám s možností otěhotnět. S ohledem na riziko interakcí s hormonální antikoncepcí (přestože tato možnost s ohledem na diagnózu karcinomu prsu asi není zvažována vůbec, *pozn. autora*) je u fertálních žen doporučena jiná forma účinné kontracepce.

Mírná renální insuficience nevede ke změně dávkování olaparibu.

## Indikace olaparibu u karcinomu prsu

Olaparib je indikován v monoterapii u dospělých pacientek s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní germinální mutací BRCA1/2. Předchozí (neo)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientek, u nichž tato léčba nebyla vhodná.

U pacientek, které mají hormonálně pozitivní karcinom prsu, muselo dojít k progresi během hormonální terapie nebo po jejím ukončení nebo u nich hormonální léčba není vhodná.

Přípravek Lynparza je dostupný jako tablety po 100 mg a 150 mg. Doporučená dávka je 300 mg (2 tablety po 150 mg) dvakrát denně. Tablety po 100 mg jsou dostupné pro snížené dávkování. V případě nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anemie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování dle doporučeného schématu.

## Závěr

Terapie metastatického karcinomu prsu bez možnosti použití cílené léčby je stále neúspěšná. U nosiček mutace BRCA je pozorována vyšší účinnost chemoterapie, přesto se tento účinek neodráží ve vyšším přežití. Terapie olaparibem je možností pro pacientky s metastatickým HER2-negativním karcinomem prsu s germinální mutací BRCA, kdy lze využít výhody perorálního podávání a přijatelných nežádoucích účinků. Nejčastějším nežádoucím účinkem olaparibu je nauzea, která je nejvýraznější a nejčastější během prvních tří měsíců (a je dobře zvládnutelná běžnými antiemetiky), a anemie, která si někdy ke zlepšení stavu pacienta vyžádá i krevní transfuzi. Pro pacientky s jinak špatnou prognózou je to šance na zlepšení této jejich jinak špatné prognózy při zachování dobré kvality života.

Poznámka: V době psaní tohoto článku není olaparib (Lynparza) v indikaci metastatického karcinomu prsu hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V současnosti probíhá stále nábor do studie s olaparibem nebo lze v indikovaných případech požádat o úhradu léčby olaparibem (paragraf 16).

Podpořeno MZ ČR-RVO (NNB, 00064211).

## Literatura

- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patient with advanced cancer and a germline BRCA 1,2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244–50.
- Tutt A, Robson R, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235–44.
- Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66:8297–308.
- Anders CK, Abramson V, Tan T, et al. The evolution of triple-negative breast cancer: from biology to novel therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:34–42.
- Lynparza – Souhrn údajů o přípravku. Datum revize textu 1. 10. 2019. <https://www.ema.europa.eu>.
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523–33.
- Fedier A, Steiner RA, Schwarz VA, et al. The effect of loss of BRCA1 on the sensitivity to anticancer agents in 53-deficient cells. *Int J Oncol* 2003;22:1169–73.
- Javle M, Curtin NJ. The potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:257–67.
- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355:1152–8.
- Robson M, et al. Presented at SABCS 2019. December 10–14, San Antonio, Texas. Poster #PD4-03.