PROSPECTS
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(2), 71-74
https://prospects.wum.edu.pl/

Review

PARP INHIBITORS IN OVARIAN CANCER THERAPY

Agata Pisula[1,2]*, Agnieszka Sienicka[1], Agnieszka Dobrowolska-Redo[2], Joanna Kacperczyk-Bartnik[2], Ewa Romejko-Wolniewicz[2]

[1] *Students' Scientific Group Affiliated to 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, 00-315 Warsaw, Poland*

[2] *2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, 00-315 Warsaw, Poland*

* Correspondence, e-mail: aa.pisula@gmail.com

Received: 04.02.2024 / Accepted: 06.05.2024 / Published: 18.06.2024

ABSTRACT

Ovarian cancer is responsible for the highest number of deaths of all female genital cancers. It is ranked as the sixth in the incidence and fourth in the mortality rate of malignant tumours in women in Poland. The disease is initially asymptomatic, which is why it is usually detected at advanced stages. More than 70% of ovarian cancer cases are detected at the stage III or IV according to the FIGO classification. The treatment of ovarian cancer is mainly based on surgery combined with systemic treatment (chemotherapy based on platinum derivatives and taxanes). Although most patients achieve a good response to first-line chemotherapy, there is usually a recurrence and drug resistance at a later stage, and the prognosis for recurrence is poor. PARP (Poly ADP-ribose polymerase) inhibitors are a new class of oral anticancer drugs that target DNA repair pathways and have shown promising efficacy in ovarian cancer patients in recent clinical trials. Olaparib, rucaparib and niraparib are innovative drugs currently changing clinical practice in ovarian cancer patients.

KEYWORDS: PARP inhibitors, ovarian cancer, olaparib, rucaparib, niraparib

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Rak jajnika jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów żeńskich narządów płciowych i jest to drugi, po raku trzonu macicy, najczęstszy nowotwór żeńskich narządów rodnych w Polsce. Zajmuje on szóste miejsce pod względem zachorowalności oraz czwarte miejsce pod względem umieralności na nowotwory złośliwe u kobiet: w 2021 roku stwierdzono w Polsce 3624 nowe przypadki zachorowań na raka jajnika oraz 2639 zgonów z powodu tej choroby [1]. Z uwagi na brak specyficznych symptomów i brak badań przesiewowych w kierunku raka jajnika, jest on często wykrywany dopiero w zaawansowanym stadium choroby. Ponad 70% przypadków raka jajnika wykrywanych jest w III lub w IV stopniu zaawansowania.

Podstawą leczenia raka jajnika jest najczęściej postępowanie skojarzone. Obejmuje ono leczenie chirurgiczne - całkowitą, ewentualnie optymalną cytoredukcję nowotworu - oraz leczenie systemowe oparte na pochodnych platyny, takich jak karboplatyna lub cisplatyna, oraz taksoidzie, jakim jest najczęściej paklitaksel. W niektórych przypadkach zastosowanie w terapii znalazł również bewacyzumab - przeciwciało anty-VEGF.

Wyniki leczenia raka jajnika nie są zadowalające. Niestety, u większości pacjentek dochodzi do nawrotu choroby, co znacznie pogarsza ich rokowanie. W Polsce odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi około 40% [2, 3].

2. Inhibitory PARP (Inhibitory Polimerazy poli-ADP-rybozy)

Inhibitory PARP są klasą leków przeciwnowotworowych, które celują w szlaki naprawy DNA i wykazały obiecującą skuteczność u pacjentek z rakiem jajnika w ostatnich badaniach klinicznych. Są to leki innowacyjne, zmieniające obecnie praktykę kliniczną u chorych z rakiem jajnika [4].

2.1. Polimeraza poli-ADP-rybozy (PARP)

PARP (Polimeraza poli-ADP-rybozy) to rodzina białek zaangażowanych w szereg procesów komórkowych, w tym w naprawę uszkodzeń DNA. Główną rolą PARP jest wykrywanie i inicjowanie natychmiastowej odpowiedzi komórki na jednoniciowe pęknięcia DNA (single-strand DNA breaks - SSB). Takie pęknięcia DNA mogą być wywołane m. in. czynnikami metabolicznymi, chemicznymi, promieniowaniem, występują często w proliferujących komórkach. Gdy PARP wykryje jednoniciowe pęknięcie DNA, wiąże się z DNA, ulega zmianie strukturalnej i rozpoczyna syntezę

polimerycznego łańcucha rybozy adenozynodifosforanu (poli (ADP-rybozy) lub PAR), który działa jako sygnał dla innych enzymów naprawiających DNA. Jak widać, białka PARP są kluczowe dla naprawy jednoniciowych pęknięć DNA [5-7].

2.2. Mechanizm działania inhibitorów PARP

Inhibitory PARP hamują działanie białek PARP, a co za tym idzie hamują naprawę jednoniciowych pęknięć DNA. Nienaprawione jednoniciowe pęknięcia DNA (single-strand DNA breaks - SSB) mogą następnie zostać przekształcone w pęknięcia dwuniciowe DNA (double-strand DNA breaks - DSB), które są toksyczne dla komórek. Główną drogą naprawy pęknięć dwuniciowych DNA jest rekombinacja homologiczna (Homologous Recombination - HR). W przypadku deficytu rekombinacji homologicznej (m.in. w przypadku mutacji BRCA1/BRCA2) niemożliwe jest naprawienie pęknięć dwuniciowych, a komórki ulegają apoptozie [5, 7].

2.3. Inhibitory PARP w terapii raka jajnika

Inhibitory PARP są przeciwnowotworowymi lekami doustnymi. Guzy z mutacją BRCA1/BRCA2 (dziedziczną i somatyczną) lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej są szczególnie podatne na działanie tych leków. Wykazano jednak, że pacjenci z guzami bez zaburzeń rekombinacji homologicznej również odnoszą korzyści, zwłaszcza gdy odnotowano dobrą odpowiedź na leczenie pochodnymi platyny, ale w mniejszym stopniu [4, 8, 9].

Inhibitorami PARP zarejestrowanymi w leczeniu raka jajnika są:

- olaparyb - zatwierdzony przez FDA (Food and Drug Administration - Agencja Żywności i Leków) oraz EMA (European Medicines Agency - Europejska Agencja Leków) w grudniu 2014 roku,
- rukaparyb - zatwierdzony przez FDA w grudniu 2016 roku,
- niraparyb - zatwierdzony przez FDA w marcu 2017 roku.

2.3.1 Olaparyb (Lynparza)

Olaparyb jest pierwszym inhibitorem PARP, który uzyskał zatwierdzenie jako terapia podtrzymująca dla pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją BRCA (Breast Cancer gene), ustanawiając nowy standard opieki [8]. Obecnie wskazany jest do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania z obecnością mutacji BRCA1/2, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny oraz w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny. Wskazany jest również do stosowania w połączeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień III i IV FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, u których uzyskano odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (mutacja BRCA1/2, niestabilność genomu) [10]. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu w terapii podtrzymującej były badane w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych fazy III z porównaniem względem placebo. Badania wykazały statystycznie istotną poprawę PFS (Progression-Free Survival - czas przeżycia wolny od progresji) w przypadku olaparybu w porównaniu z placebo [9].

W badaniu SOLO-1 wzięły udział pacjentki z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z obecnością mutacji BRCA1/2, po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej związki platyny. Do badania włączono 391 pacjentek (260 do grupy z olaparybem i 131 do grupy placebo). Mediana TFST (czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu) w 7-letniej obserwacji wynosiła 64,0 miesiąca w grupie z olaparybem oraz 15,1 miesiąca w grupie placebo [10, 11].

Do badania SOLO-2 włączono 295 pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją germinalną BRCA1/2: 196 pacjentek w grupie z olaparybem i 99 w grupie placebo. Mediana PFS (czas przeżycia wolny od progresji choroby) wyniosła 19,1 miesiąca w grupie z olaparybem i 5,5 miesiąca w grupie placebo [10, 12].

Natomiast w badaniu PAOLA-1 wzięły udział pacjentki z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem: 537 pacjentek w grupie z olaparybem + bewacyzumabem oraz 269 w grupie placebo + bewacyzumab. Mediana PFS wyniosła 22,1 miesiąca w grupie z olaparyb + bewacyzumab oraz 16,6 miesiąca w grupie placebo + bewacyzumab [10, 13].

2.3.2 Rukaparyb (Rubraca)

Rukaparyb jest kolejnym po olaparybie lekiem z grupy inhibitorów PARP, który został zatwierdzony w terapii raka jajnika. Jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości rakiem jajnika pochodzenia nabłonkowego. Skuteczność rukaparybu oceniano w wieloośrodkowym badaniu klinicznym ARIEL3 z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięły udział 564 pacjentki. 375 pacjentek włączono do grupy z rukaparybem, a 189 do grupy z placebo. Mediana PFS wyniosła 10,8 miesiąca w grupie z rukaparybem i 5,4 miesiąca w grupie z placebo [14, 15].

Rukaparyb jest wskazany również w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stadium III i IV wg FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie. Skuteczność rukaparybu u tych pacjentek analizowano w badaniu ATHENA. Wzięło w nim udział 538 pacjentek: 427 w grupie z rukaparybem i 111 w grupie z placebo. Mediana PFS wyniosła 20,2 miesiąca w grupie z rukaparybem i 9,2 miesiąca w grupie z placebo [14, 16].

2.3.3 Niraparyb (Zejula)

Kolejnym inhibitorem PARP dopuszczonym w leczeniu raka jajnika jest niraparyb zatwierdzony przez FDA w marcu 2017 roku. Wskazany jest do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny; oraz u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania niraparybu była oceniana w badaniach klinicznych 3 fazy prowadzonych z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą z placebo [17].

W badaniu PRIMA wzięły udział 733 pacjentki z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny: 487 pacjentek włączono do grupy z niraparybem, a 246 do grupy kontrolnej z placebo. Wśród pacjentek włączonych do badania, u 373 stwierdzono występowanie guzów z niedoborem rekombinacji homologicznej. Wśród pacjentek z tej grupy mediana przeżycia wolnego od progresji była istotnie dłuższa w grupie niraparybu niż w grupie placebo (odpowiednio 21,9 miesiąca i 10,4 miesiąca). Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 13,8 miesiąca w grupie otrzymującej niraparyb i 8,2 miesiąca w grupie kontrolnej z placebo [17, 18].

Do badania NOVA włączono 553 pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, wśród których u 203 stwierdzono mutację germinalną BRCA (138 pacjentek w grupie z niraparybem i 65 pacjentek w grupie kontrolnej z placebo). 350 pacjentek pozostawało w grupie bez stwierdzonej mutacji germinalnej BRCA (234 w grupie z niraparybem i 116 w grupie placebo). Mediana PFS w kohorcie z mutacją BRCA wyniosła 21,0 miesiąca w grupie z niraparybem i 5,5 miesiąca w grupie placebo. Natomiast mediana PFS w kohorcie bez mutacji BRCA wyniosła 9,3 miesiąca w grupie z niraparybem i 3,9 miesiąca w grupie placebo [17, 19].

3. Podsumowanie

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów PARP stało się przełomem w terapii raka jajnika i zmienia aktualnie praktykę kliniczną u chorych cierpiących na ten nowotwór. Skuteczność leczenia inhibitorami PARP została potwierdzona w przeprowadzonych w ostatnich latach randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy, gdzie jednoznacznie wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u pacjentek stosujących inhibitory PARP. Guzy z mutacjami BRCA1/BRCA2 są szczególnie podatne na działanie tych leków. Wykazano jednak, że pacjentki z guzami bez zaburzeń rekombinacji homologicznej również odnoszą korzyści, chociaż w mniejszym stopniu. Co za tym idzie, inhibitory PARP mogą być obecnie szansą na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia u znacznej części pacjentek chorujących na raka jajnika.

Wkład autorski: Konceptualizacja, J.K.-B., A.D.-R., E.R.-W., A.P.; źródła, A.P., A.S.; tekst – zasadniczy tekst manuskryptu, A.P., A.S.; nadzorowanie, J.K.-B., A.D.-R., E.R.-W. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Konflikty interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Referencje

1. Didkowska, J.A.; Wojciechowska, U., Barańska, K.; Miklewska, M.; Michałek, I.; Olasek, P. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Raport roczny*. Narodowy Instytut Onkologii. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2023. ISSN 0867-8251
2. Basta, A. et al., Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Curr. Gyn. Oncol.* **2017**, *15*, 5-23.
3. Jassem, J.; Kordek, R. *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Ed. 5. **2019**. Via Medica. 243-249
4. Zheng, F. et al. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed. Pharmacother.* **2020**, *123*, Art. No: 109661. doi: 10.1016/j.biopha.2019.10966
5. Herceg, Z.; Wang, Z.-Q. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death. *Mutat. Res.* **2001**, *477(1-2)*, 97-110. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00111-7.
6. Lindahl, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* **1993**, *362(6422)*, 709-715. doi: 10.1038/362709a0
7. Hoeijmakers, J.H., Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* **2001**, *411(6835)*, 366-74. doi: 10.1038/35077232
8. Foo, T.; George, A.; Banerjee, S. PARP inhibitors in ovarian cancer: An overview of the practice-changing trials. *Genes Chromosomes Cancer* **2021**, *60(5)*, 385-397. doi: 10.1002/gcc.22935
9. Smith, M.; Pothuri, B. Appropriate Selection of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* **2022**, *23(6)*, 887-903. doi: 10.1007/s11864-022-00938-4
10. *Lynparza Product Information*. European Medicines Agency.
11. Paulino, E. Lessons learned with a longer follow-up from SOLO 1. *J. Gynecol. Oncol.* **2023**, *34(1)*, Art. No: e29. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e29
12. Pujade-Lauraine, E. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinumsensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2017**, *18(9)*, 1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
13. Ray-Coquard, I. et al., Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J.*

Med. 2019, 381(25), 2416-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361

14. *Rubraca Product Information*. European Medicines Agency.
15. Coleman, R.L. et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **2017**, *390(10106)*, 1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
16. Monk, B.J. et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J. Clin. Oncol*. **2022**, *40(34)*, 3952-3964. doi: 10.1200/JCO.22.01003
17. *Zejula Product Information*. European Medicines Agency.
18. González-Martín, A. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381(25)*, 2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962
19. Mirza, M.R. et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375(22)*, 2154-2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.