

РОЛЯ НА PARP-ИНХИБИТОРИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА BRCA-АСОЦИИРАНИТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ БОЛЕСТИ

Раковите болести са световен здравен проблем, като по данни на СЗО тези болести са причина за приблизително 20 млн. диагнози и 10 млн. смъртни случая по света през 2020 г. Почти 1/4 от заболялите в световен мащаб и близо 2 млн. са смъртните случаи в Европа^[1].

За сравнение за същия период броят на новодиагностицираните случаи на онкологични болести в България е 36 451, а броят на смъртните случаи – 19 460. С нарастващата заболяемост на населението и навлизането на нови групи лекарствени средства е логично да нарастват и общите разходи за здравеопазване. Данните от проучване от 2018 г., публикувано в *European Journal of Cancer*, показват, че общите разходи за онкология в Европа през 2018 г. възлизат на 199 млрд. евро, като от тях разходите за България са 587 млн. евро^[2]. Диагностиката и лечението на раковите болести бяха допълнително засегнати от пандемията с COVID-19, чиито дългогодишни последствия тепърва предстоят да бъдат оценени^[3].



г-р Пламен Славов¹,
г-р Цветан
Иорданов¹,
г-р Сара Тунчева¹,
г-р Ивелина
Панжарова¹,
доц. г-р Ася
Консулова^{1,2}

¹УСБАЛ по онкология,
гр. София

²Университет „Проф.
г-р Асен Златаров“,
гр. Бургас

Предвид данните за увеличаваща се онкологична заболяемост и нарастващата ѝ тежест върху системите за здравеопазване в целия свят, е логично да се търсят и прилагат нови терапевтични стратегии, целящи да осигурят максимален баланс между висококачествени здравни грижи за пациентите с онкологични болести и разходи за медицински грижи.

Модерното разбиране за злокачествените болести е, че те са геномни болести. Клиничният подход в последните години все повече се изменя към прилагането на „прецизна медицина“, базирана на индивидуалния молекулярен туморен профил. Анализ на генома и откриване на таргети-

руеми мутации/промени би могъл да позволи приложение на множество таргетни терапии с доказана ефективност и безопасност.

Една от тези нови лекарствени групи са т.нар. инхибитори на поли (АДФ-рибоза) полимеразата или PARP-инхибитори, които показват обещаващи резултати в лечението на карциномите с носителство на патогенни BRCA 1/2 мутации.

В тази статия ще бъде обсъдено настоящото място на PARP-инхибиторите в лечението на BRCA-асоциираните злокачествени болести, разглеждайки техния механизъм на действие и обобщавайки резултатите от проведените проучвания при лечение на карциноми на гърда,

яйчник, панкреас и простата, свързани с носителство на патогенни или соматични мутации в BRCA.

Механизъм на действие на PARP-инхибиторите и роля на мутациите в BRCA

Добре известно е, че клетките разполагат с механизми за откриване и поправка (репарация) на екзогенно- и ендогенно-индуцирани лезии в своите ДНК. PARP са група протеини, участващи в ДНК-репарационните системи. Най-проученият от тази група е PARP1, чиято роля е свързана с разпознаване и възстановяване на едноверижните разкъсвания на ДНК^[4]. PARP е ядрен белтък с три функционални домейна. Последният домейн (каталитичен) използва

NAD⁺ като субстрат в процеса на репарация. При наличие на едноверижна лезия, PARP се свързва с увредено място посредством своя свързващ домейн, при което се осъществява рибозилиране на хистоните и хроматин-ремоделиращите ензими, използвайки NAD⁺ като субстрат. В резултат от описаната реакция се катализира синтеза на PAR, отговорни за привличане на PARP-зависими репаративни белтъци и се образува белтъчен комплекс, който напълно възстановява едноверижното разкъсване в структурата на ДНК.

PARP-инхибиторите са група анти-туморни медикаменти, които блокират процеса на ДНК репарация чрез компетитивно свързване с NAD⁺ домейна на PARP-ензимите. В резултат от тяхното действие се образуват двоверижни разкъсвания по хода на ДНК-структурата, които могат да бъдат възстановени само чрез система за хомоложна рекомбинация (Homologous Recombination Repair, HRR)^[5,6].

Добре известно е, че тумор-супресорните гени BRCA1 и BRCA2 са отговорни за възстановяването на двоверижните разкъсвания на ДНК посредством системата за хомоложна рекомбинация (Homologous Recombination Repair, HRR)^[7]. При нормалните клетки описаната система ефективно възстановява обрязвалите се разкъсвания в резултат от процеса на PARP инхибиция. При раковите клетки обаче, при които липсват критични компоненти в процеса на HRR, разкъсването на двовиерните вериги на ДНК не може да се поправи. В резултат се активират алтернативни и предразположени към грешки пътища, които водят до значителна степен на ге-

номна нестабилност и евентуално – клетъчна смърт (т.нар. синтетичен леталитет)^[8,9].

Клинични данни за място на PARP-инхибиция при карцином на гърда, яйчник, панкреас и простата

Механизмът на действие на PARP-инхибиторите им придава висока специфичност и по-ниска токсичност по отношение на здравата тъкан в сравнение с конвенционалната химиотерапия и лъчелечение. Този клас медикаменти показва обещаващи резултати срещу тумори с дефект в системата за хомоложна рекомбинация, дължащ се на патогенни мутации в BRCA1 и BRCA2^[10].

Високостепенен епителен овариален карцином

Приблизително 10-15% от случаите на епителен овариален карцином са свързани с носителство на герминативни мутации в гените BRCA1 или 2. Честотата на мутации се увеличава до 20% при случаите с високостепенен овариален карцином (ВСОК) и развитие на соматични мутации в тези гени. ВСОК се характеризира с агресивно поведение и ниска преживяемост. Допълнително, около 40% от фамилен карциноми са в резултат от носителство на герминативни патогенни мутации в BRCA1/2^[11].

През последните години редица клинични проучвания показаха негъвусмислена полза от приложение на PARP-инхибитори в хода на лечение на ВСОК. Още през 2014 г. първият регистриран PARP-инхибитор olaparib показва значителна клинична полза с удължаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) и в по-

следствие – общата преживяемост (ОП) при пациенти с ВСОК^[12]. В следствие резултатите от проучването SOLO-1 поставиха нов стандарт в лечението на пациентки с герминативни или соматични мутации в BRCA1/2, като при постигане на отговор след първа линия системна платина-базирана терапия, поддържащото лечение с olaparib доведе до още по-значими клинични ползи по отношение на ПБП и ОП^[12,13].

Допълнително, проучването PRIMA през 2020 г., при което се сравнява приложение на друг PARP инхибитор – niraparib, като поддържаща терапия при пациентки с високорисков овариален карцином след отговор на първа линия терапия с платина-базиран гублет, показва полза по отношение за удължаване на ПБП в полза на рамото с niraparib^[15,21]. Важно е да се отбележи, че данните от проучването показват полза и при случаите, при които липсват налични мутации в гените BRCA1/2 и системата за хомоложна репарация, въпреки че резултатите са по-значими в кохортата пациенти с носителство на патогенни мутации. В резултат, FDA и EMA одобриха медикамента като първа линия поддържаща терапия при пациенти с високорисков овариален карцином, с пълен или частичен отговор след платина-базирана терапия^[14,16].

Карцином на гърда

Приблизително 5-10% от случаите на карцином на гърда са свързани с наследствени геномни изменения. Подобно на ВСОК, най-голямо значение при свързания с патогенни генетични промени карцином на гърда имат патогенните мутации в BRCA1/2. Жените с описаните мутации имат

приблизително шесткратно увеличен риск от развитие на карцином на гърда в сравнение с нормалната популация^[17].

Проучването OlupriAD демонстрира, че линия системно лечение с olaparib значително удължава времето за ПБП при пациенти с метастатичен HER2-негативен карцином на гърда с носителство на патогенна мутация в BRCA1/2 в сравнение със стандартна химиотерапия. Предвид данните от проучването, olaparib е одобрен от FDA и EMA като монотерапия за първа и последваща линия лечение при пациенти с носителство на патогенни герминативни мутации в BRCA1/2, които имат HER2-негативен локално-авансирал или метастатичен карцином на гърдата и са били лекувани с антрациклин и таксан-базирана химиотерапия в неoadjuвант или метастатичен план. Пациентките, които са хормоно-положителни, трябва да са прогресирали преди или по време на ендокринната терапия^[18,19].

Дългогодишното проследяване на резултатите от OlupriAD обаче не демонстрира статистически значима разлика за удължаване на ОП на пациентите. Важно е да се отбележи, че резултатите от проследяването показват значителна преживяемост в кохортата пациенти, които не са получавали лечение с химиотерапия. Тези резултати от *Kautman et al.* демонстрират, че olaparib има най-голяма ефикасност при пациенти, които не са претретираны и получават лечение с PARP инхибиция като ранна линия на лечение на метастатична болест^[20,21]. Допълнително трябва да се отбележи, че изследваната група е била малка, което налага нуждата от допълнителни проучвания, които да по-

твърдят статистически значимо ефикасността на медикамента^[22].

Друго лекарство от групата на PARP-инхибиторите (talazoparib) също беше одобрено за лечение на метастатичен HER2-негативен, с носителство на патогенна мутация в BRCA, карцином на гърда, базирайки се на резултатите от проучването TALA, че медикаментът може да индуцира пълен патологоанатомичен отговор. Това заключение беше подкрепено и от резултатите на проучването EMBRACA, което показва, че talazoparib като монотерапия, дава много по-дълга ПБП в сравнение със стандартна химиотерапия^[23].

Дългогодишното проследяване на резултатите от проучване EMBRACA, показват, че няма статистически значима разлика в ОП на пациентите, лекувани с talazoparib, в сравнение с конвенционалната химиотерапия. Важно е да се отбележи обаче, че голяма част от кохортата на терапия с медикамента са получили последващи линии системна терапия, което би могло да доведе до намаляване на значимостта в постигнатите резултати от лечението с PARP-инхибитор^[24].

В допълнение на това е доказано, че терапията с PARP-инхибитори осигурява много по-добро качество на живот в сравнение с химиотерапия^[25].

Аденокарцином на простатата

Макар че аденокарциномът на простатата представлява 7.1% от злокачествените болести при мъжете, тази онкологична нозология допринася за непропорционално висок процент (13.3%) от смъртните

случаи в резултат от злокачествени болести^[26]. В последните години са налични нови ефективни терапевтичните опции, въпреки че радикалната простатектомия остава златен стандарт в лечението на ранен аденокарцином на простатата. В набора на алтернативни терапевтични опции от 2015 г. е и лечение с PARP-инхибитори, след като беше доказано, че 19.6% от простатните аденокарциноми имат патологични мутации в BRCA1, BRCA2 или ATM. В тази връзка бяха проведени няколко клинични проучвания, чиято цел беше да установят ролята на PARP-инхибиторите като монотерапия или в комбинация с други терапевтични агенти за лечение на простатен аденокарцином^[27].

Резултатите от проучването PROFOUND показват значимо подобрение не само в ПБП, но и в ОП при пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен аденокарцином, лекувани с niraparib, чиято болест е прогресирала по време на лечение с нова генерация хормонален препарат в сравнение с терапията с enzalutamide или abiraterone plus prednisolone.

Фаза II проучването TRITON2 също демонстрира обещаващи резултати на препарата гисарагив при пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен аденокарцином, които са били лекувани с андроген рецептор-насочена терапия и таксан-базирана терапия и които имат герминативна или соматична патогенна мутация в BRCA1/2. Към момента тече фаза III от проучване TRITON3, която ще демонстрира ефекта от лечение с гисарагив при пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен аденокарцином срещу

Втора линия андроген-депривационна терапия или доцетаксел след прогресия на първа линия хормонална терапия.

Проучването демонстрира, че антитуморната активност на PARP-инхибиторите варира според степента и вида мутации в ДНК-репаративните системи. Най-голям отговор се отчита при пациенти с мутации в BRCA2. Това налага нуждата от допълнителни проучвания, които допълнително да очертават геномните индикатори за отговор при този вид терапия^[28].

Аденокарцином на панкреас

Аденокарциномът на панкреаса е една от водещите причина за смърт от злокачествени болести въпреки относително по-ниската честота на този вид онкологична нозология в сравнение с останалите онкологични локализации. Независимо от напредъка на хирургичните и лекарствените форми на лечение поради дългата безсимптомна фаза, болестта често се диагностицира в напреднал стадий, при който терапевтичните възможности са значително ограничени^[29].

При около 10% от всички случаи на ПДАК се открива наследственост. Голямо проучване от 2018 г. за наследственост при ПДАК идентифицира мутации в 6 гена, отговорни за развитие на онкологичната болест. Патогенните мутации в BRCA1 и особено в BRCA2 се откриват при 4-7% от пациентите с аденокарцином на панкреас и се асоциират с лоша прогноза. Във високорисковите семейства с множество случаи на ПДАК, процентът на BRCA мута-

циите достига 15%, а при евреите Ешкенази този процент се увеличава до 21% от случаите на наследствен ПДАК^[30].

Проучването POLO показва, че 22.1% от пациентите с патогенна мутация в BRCA1/2 метастатичен аденокарцином на панкреаса, отговарящ на първа линия химиотерапия, могат да продължат лечението си с поддържащ olaparib без прогресия на болестта след 2-годишно проследяване спрямо едва приблизително 10% от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучването налагат FDA и EMA да одобряват olaparib като поддържаща терапия при метастатичен аденокарцином на панкреас, с носителство на патогенни герминативни мутации в BRCA1/2, при липса на прогресия след поне 16-седмично лечение като първа линия с платина-базирана терапия.

През 2022 г. са представени нови данни за 3-годишната преживяемост на участниците в проучването POLO. 3-годишната ОП е била 33.9% в групата с olaparib и 17.8% при плацебо-групата. Допълнително, времето до следваща прогресия или смърт е удължено на 16.9 месеца в рамките с изследвания медикамент в сравнение с 9.3 месеца при групата с плацебо. На третата година почти 20% от пациентите с olaparib не са започнали друга терапия в сравнение с 3.6% от пациентите в контролната плацебо група.

Дискусия

Протеините от групата на PARP са отговорни за множество клетъчни процеси, включително поправката на лезии, възникнали в структурите на ДНК. Разбирането на тези проце-

си, както и тяхната взаимовръзка с механизмите за хомоложна рекомбинация, зависещи от гените BRCA1/2, позволи разработката на PARP-инхибиторите за таргетна терапия при карциноми с носителство на патогенни мутации в BRCA.

Въпреки ниската честота на мутациите в BRCA1/2, които ограничават приложението на този клас медикамент, PARP-инхибиторите показват значителен потенциал при редица проучвания, демонстрирайки, че те са ефективна терапевтична опция с добра поносимост в лечението на свързани с патогенна мутация в BRCA овариален карцином, карцином на гърда, простата и панкреас.

Към настоящия момент, данните от клиничните проучвания отварят вратите за нови възможности в приложението на PARP-инхибиторите при различни тумори според молекулярния им подтип откъдето сегашните им терапевтични индикации. Все още съществува нуждата от изучаването на рационални терапевтични комбинации, които биха разширили полето на приложение на PARP-инхибиторите, както и допълнителни проучвания, фокусирайки се върху общата преживяемост на пациентите при лечение с този вид таргетна терапия. Дори и дотогава, мястото на PARP-инхибицията продължава да е с голямо значение в рутинната клинична практика. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.