



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Cancerologia Clínica**

**RENATA NATÁRIO TOSTES ALVIM**

**Inibidores de PARP no tratamento do câncer de ovário  
metastático platino sensível**

**Rio de Janeiro - 2018**

**RENATA NATÁRIO TOSTES ALVIM**

**Inibidores de PARP no tratamento do câncer de ovário  
metastático platino sensível**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da  
Silva como requisito parcial para a  
conclusão da Residência Médica em  
Cancerologia Clínica

Orientador: Dr. Eduardo Paulino

Rio de Janeiro - 2018

**RENATA NATÁRIO TOSTES ALVIM**

**Inibidores de PARP no tratamento do câncer de ovário  
metastático platino sensível**

Avaliado e Aprovado por:

Nome do orientador: Eduardo Paulino

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Chefe do serviço de Oncologia Clínica: Alexandre Paladino

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro - 2018

## RESUMO

ALVIM, Renata Natário Tostes. **Inibidores de PARP no tratamento do câncer de ovário metastático platino sensível**. Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O câncer de ovário é um dos tumores mais comuns entre as mulheres. O subtipo histológico seroso de alto grau representa cerca de 70 % dos casos. O tratamento dessa enfermidade se restringiu, por muitas décadas a quimioterapia, com o uso mais recente da associação com antiangiogênicos. Ainda assim, muitos pacientes recaem com frequência. Novas estratégias terapêuticas são estudadas e desenvolvidas para melhorar o desfecho desses pacientes. Os inibidores de PARP trouxeram mudanças significativas no curso dessa doença, principalmente naquelas pacientes com mutação do BRCA1/2 e deficiência na recombinação homóloga. Os principais inibidores de PARP estudados no câncer de ovário são: olaparib, niraparib e rucaparib. Esses três medicamentos já foram estudados em estudos clínicos fase 3 (SOLO2, NOVA, ARIEL3, respectivamente) e possuem evidências clínicas para uso na doença de ovário sensível a platina recorrente como tratamento de manutenção, com ganho em sobrevida livre de progressão significativo. O objetivo dessa revisão de literatura é expor características dos inibidores de PARP (seu mecanismo de ação, efeitos colaterais, eficácia) e as principais evidências clínicas para o seu uso no câncer de ovário platino sensível recorrente.

Palavras-chave: CANCER DE OVÁRIO, MECANISMO DE REPARO DNA, INIBIDOR DE PARP, MUTAÇÃO BRCA1/2, TRATAMENTO MANUTENÇÃO.

## **ABSTRACT**

ALVIM, Renata Natario Tostes. **PARP inhibitors in the treatment of metastatic platinum sensitive ovarian cancer.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

Ovarian cancer is one of the most common tumors among women. The high grade serous ovarian cancer subtype represents about 70% of the cases. For several decades, the treatment of this disease has involved chemotherapy, with the relatively recent addition of antiangiogenic strategies. However, most of these patients will ultimately relapse. New therapeutic strategies are studied and developed to improve the outcome of these patients. PARP inhibitors are changing the course of this disease, especially in those patients with BRCA1 / 2 mutation and deficiency in homologous recombination. The main PARP inhibitors studied in ovarian cancer are: olaparib, niraparib and rucaparib. These three drugs have already been studied in phase 3 clinical studies (SOLO2, NOVA, ARIEL3, respectively) and have clinical evidence for use in recurrent platinum-sensitive ovarian disease as maintenance treatment, with gain in survival free of significant progression. The objective of this literature review is to expose the characteristics of PARP inhibitors (its mechanism of action, side effects, efficacy) and the main clinical evidence for its use in recurrent platinum sensitive ovarian cancer.

**Keywords:** OVARIAN CANCER, DNA REPAIR MECHANISM, PARP INHIBITOR, MUTATION BRCA1 / 2, TREATMENT MAINTENANCE

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES:**

FIGURA 1: Mecanismo de ação dos inibidores de PARP	p.12
FIGURA 2: Mecanismos de reparo do DNA	p13
FIGURA 3: Mecanismo de reparo nos tumores BRCA1/2 mutado	p14
FIGURA 4: Inibidor de PARP nos pacientes com BRCA1/2 mutado	p15

## **LISTA DE TABELAS:**

TABELA 1: Estudos em andamento fase 2/3 investigando inibidor de PARP como terapia isolada de tratamento e manutenção p17

TABELA 2: Sobrevida livre de progressão dos principais estudos fase 2 com inibidores de PARP no tratamento de manutenção p 24

## LISTA DE ABREVIATURAS:

BER- Reparo por excisão de base

HR- Hazard ratio

HRD- Deficiência de recombinação homóloga

IC- intervalo de confiança

iPARP- Inibidor de PARP

ITT- intention to treat

MMR- reparo por mismatch

NER- reparo por excisão de nucleotideo

QT- quimioterapia



## SUMÁRIO

1. Introdução	10
2. Inibidores de PARP: mecanismo de ação e racional para seu uso em câncer de ovário	11
2.1. Mecanismo de ação dos inibidores de PARP	11
2.2. Principais evidências clínicas para uso de iPARP no câncer de ovário metastático	16
2.2.1. Olaparib	17
2.2.2. Niraparib	21
2.2.3. Rucaparib	22
2.2.4. Prática clínica a partir dos resultados dos estudos	23
3. Conclusão	25
4. Referências	26

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer de ovário está entre as principais causas de morte por câncer ginecológico. Em 2018, no mundo, foram esperados 295.414 casos novos e 184.799 mortes por câncer de ovário<sup>1</sup>.

No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para cada ano do biênio 2018-2019 é de 6.150 casos novos de câncer de ovário, com um risco estimado de 5,79 casos a cada 100 mil mulheres . O câncer de ovário é o oitavo câncer mais incidente nas mulheres no Brasil <sup>2</sup>.

O tratamento a base de platinas e taxanes trouxe ganhos significativos na sobrevida de pacientes com câncer de ovário avançado <sup>3</sup>. O uso de antiangiogênicos também mostra resultados favoráveis <sup>4</sup>. Contudo, muitos pacientes apresentam recaída de doença refratária a esses tratamentos. Assim, novas abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas. Um avanço significativo é o uso de agentes dirigidos à poli (ADP-ribose) polimerase (PARP).

Os principais inibidores de PARP disponíveis na prática clínica atual, com estudos fase 3 publicados com resultados favoráveis no câncer de ovário são: olaparib, neraparib e rucaparib.

O objetivo dessa revisão de literatura é expor o racional para o uso de inibidores de PARP no câncer de ovário metastático platino sensível e os principais estudos clínicos que trazem evidência para o seu uso.

## **2. Inibidores de PARP: mecanismo de ação e racional para seu uso em câncer de ovário**

Os inibidores de PARP são medicamentos com uso recente na prática clínica e conhecer seu mecanismo de ação e os principais trials que consolidam sua utilização no câncer de ovário é de fundamental importância.

### ***2.1. Mecanismo de ação dos inibidores de PARP***

Os mecanismos de reparo do DNA protegem a célula dos possíveis danos ao material genético. Dessa forma, uma vez detectada alteração no DNA, essa é corrigida permitindo que a célula sobreviva e não entre em apoptose<sup>5</sup>.

Muitos agentes quimioterápicos geram danos no DNA e morte celular. A habilidade da célula em reparar esses danos confere resistência aos tratamentos<sup>5</sup>.

A PARP é uma família de enzimas envolvidas no processo de reparo do DNA. A inibição da PARP pode induzir apoptose<sup>5,6</sup>.

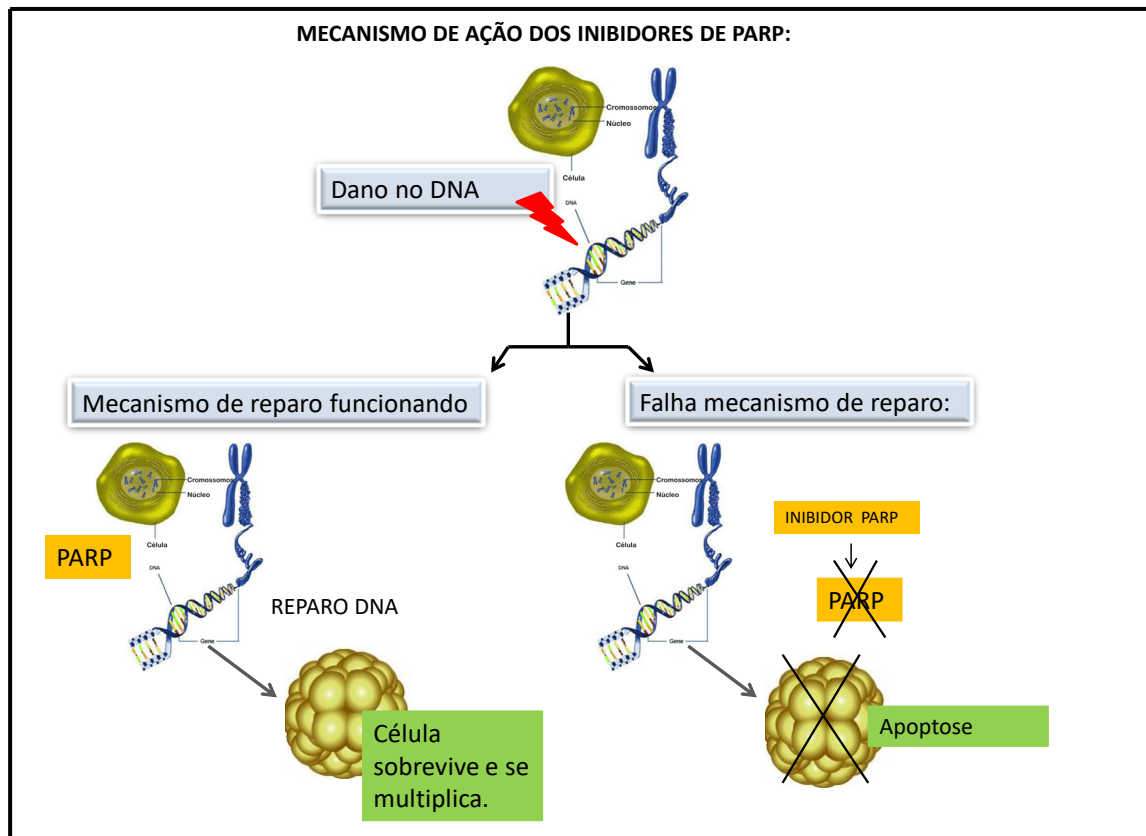


Figura 1: Mecanismo de ação dos inibidores de PARP

Os principais mecanismos de reparo do DNA são:

a) envolvidos no reparo de quebras de fita simples do DNA: reparo por excisão de base (BER); reparo por excisão de nucleotídeo (NER); e reparo por mismatch (MMR);

b) envolvidos no reparo de fitas duplas do DNA: recombinação homóloga (HR); união de extremidades não homólogas;

A PARP participa do processo de reparo de fita simples de DNA através da via BER e NER<sup>5</sup>.

Danos em fita simples de DNA convertem-se em danos de fita dupla de DNA pelo processo de replicação. Dessa forma, se não forem reparadas quebras em fita simples de DNA por alguma falha no processo, esse erro será corrigido por mecanismos de reparo de fita dupla de DNA<sup>6</sup>.

Os genes BRCA1 e BRCA2, também desempenham um papel no reparo do DNA. Atuam na correção de erros em de fita dupla de DNA via recombinação homóloga<sup>6</sup>.

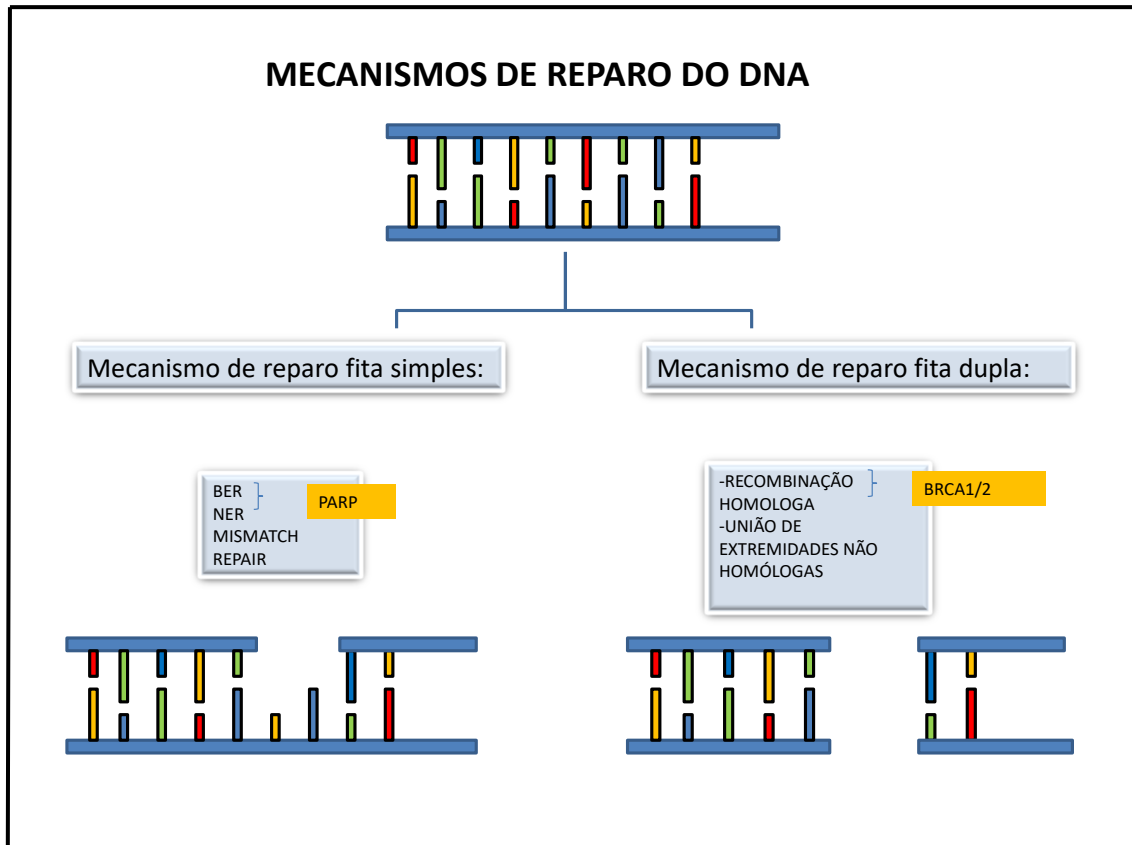


Figura 2: Mecanismo de reparo do DNA

A presença de mutação em BRCA 1 e BRCA2, gera defeitos na via de recombinação homóloga e por consequencia defeitos no reparo das fitas duplas de DNA. Assim essas células tornam-se muito dependentes da atividade da PARP no reparo do DNA<sup>5</sup>.

Nessas células (com mutação de BRCA1 ou BRCA2), a inibição da PARP compromete o reparo da fita simples do DNA. O dano não corrigido em fita simples do DNA é convertido em dano de fita dupla que também não será corrigido corretamente por defeitos na recombinação homóloga<sup>7</sup>. Esse é o conceito de letalidade sintética, quando uma célula pode sobreviver a uma deficiência de um gene/proteína, mas pode entrar em apoptose se houver uma deficiência em uma combinação de genes/proteína<sup>8</sup>.

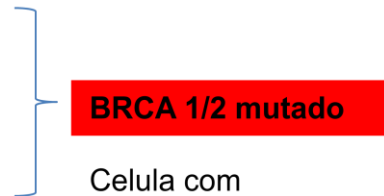
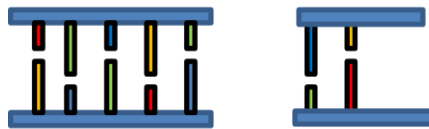
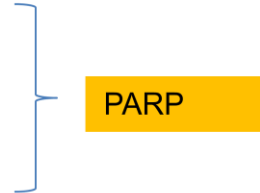
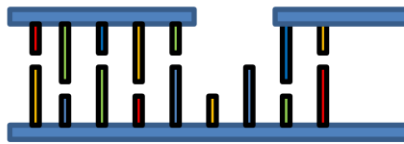
## MECANISMOS DE REPARO DO DNA



Danos em fita simples de DNA, se não forem reparados convertem-se em danos de fita dupla de DNA pelo processo de replicação.



### BRCA 1/2 mutado:



Celula com dificuldade em corrigir erros na fita dupla DNA



Reparo do DNA muito dependente da correção dos erros de fita simples: ex : PARP

Figura 3: Mecanismo de reparo nos tumores BRCA1/2 mutado

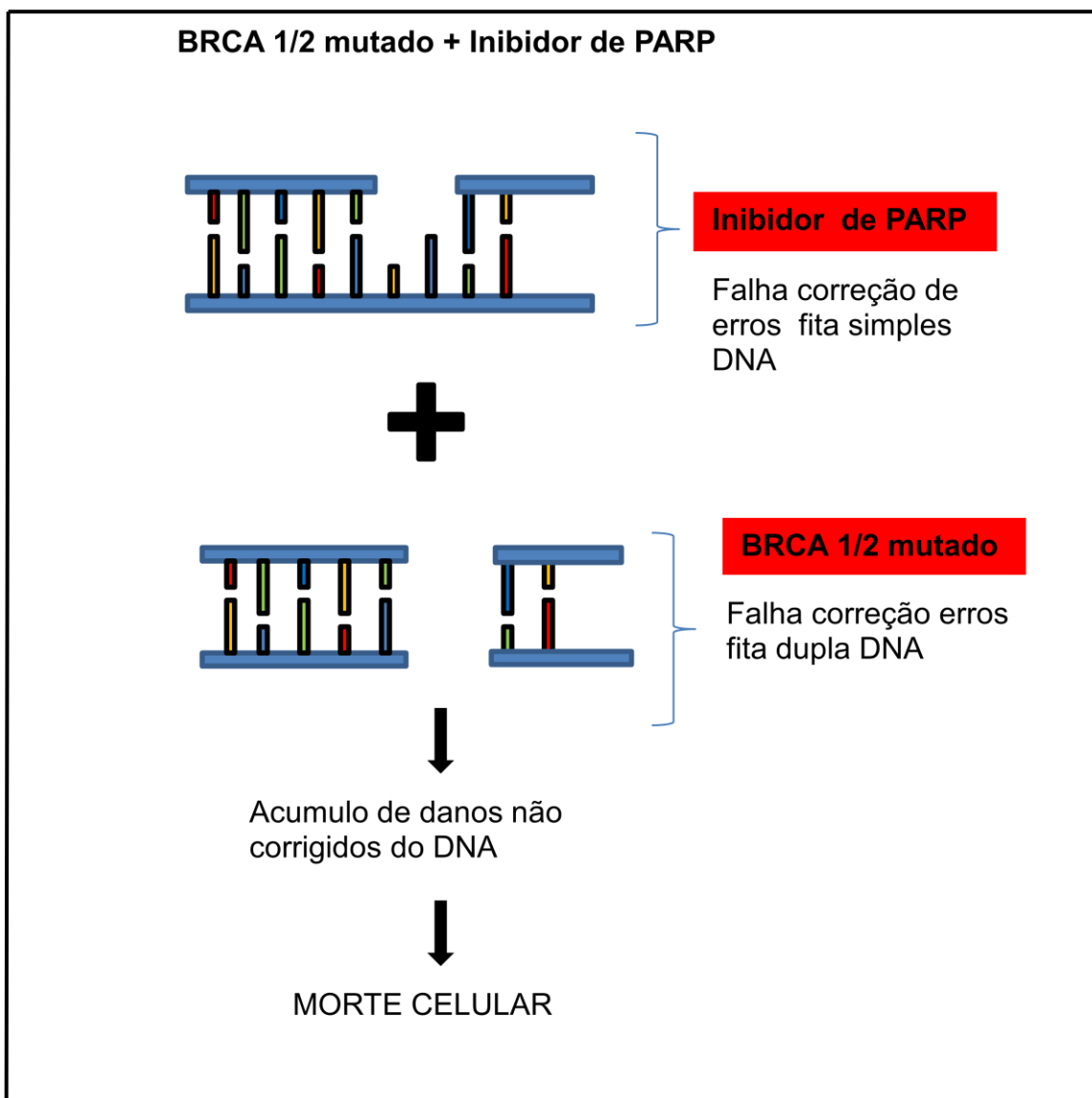


Figura 4: inibidor de PARP nos pacientes com BRCA1/2 mutado

Dessa forma, foi demonstrado que as células deficientes em BRCA1 ou BRCA2 são, respectivamente, 57 e 133 vezes mais sensíveis do que as células normais aos inibidores de PARP<sup>9</sup>. Estudo fase 1 com olaparib trouxe comprovação clínica para esse conceito<sup>10</sup>.

Estudos também indicam que a inibição da PARP pode ser uma estratégia terapêutica útil não só para tratamento de tumores associados a mutação de BRCA1 e BRCA2 mas também uma gama maior de tumores com outros defeitos na via de recombinação homóloga<sup>11,12</sup>.

Os tumores serosos de alto grau representam 70 % dos cânceres de ovário<sup>13</sup>. Eles apresentam, em até 50 % dos casos, alguma deficiência na recombinação homóloga ( por diversos motivos diferente: mutação germinativa ou somática adquirida de BRCA1/2, inativação epigenética do BRCA1, ou defeitos na recombinação homóloga independente de BRCA1/2 )<sup>14</sup>.

Dessa forma, a partir do entendimento do mecanismo de ação dos inibidores de PARP e as características dos tumores de ovário de alto grau é possível compreender que o seu uso nesse cenário é uma estratégia promissora. Assim muitos estudo clínicos vem sendo desenvolvidos.

## ***2.2. Principais evidências clínicas para uso de iPARP no câncer de ovário metastático***

Os inibidores de PARP (iPARP) são amplamente estudados no câncer de ovário metastático com muitos estudos clínicos em andamento.

São diversas estratégias estudadas (monoterapia com inibidor de PARP x quimioterapia convencional; iPARP combinado a quimioterapia; iPARP combinado a imunoterapia; iPARP combiando a antiangiogênicos) em cenários diferentes da doença (platino sensível em primeira linha, doença resistente a platina, doença recorrente)(TABELA 1)



Single-agent therapy	
SOLO-3 (NCT02282020)	Olaparib vs. chemotherapy (gBRCAmt, platinum-sensitive)
OCTOVA (NCT03117933)	Olaparib ± cediranib vs. chemotherapy (g/s BRCAmt, platinum-resistance)
QUADRA (NCT02354586)	Niraparib after 3 or 4 lines of chemotherapy (single arm, phase 2)
ARIEL2 Part 2 (NCT01891344)	Rucaparib after ≥ 3 lines of chemotherapy (single arm, phase 2)
ARIEL4 (NCT02855944)	Rucaparib vs. chemotherapy (g/s BRCAmt, platinum-sensitive or resistance)
Maintenance monotherapy treatment	
SOLO-1 (NCT01844986)	Olaparib vs. placebo (g/sBRCAmt, following response to first-line platinum therapy)
OReO (NCT03106987)	Olaparib vs. placebo (re-challenge maintenance olaparib monotherapy after response to repeat platinum therapy)
PRIMA (NCT02655016)	Niraparib vs. placebo (following response to first-line platinum-based therapy)
GOG3005 (NCT02470585)	Veliparib vs. placebo (following concurrent first-line carboplatin, paclitaxel & veliparib)

g germline, g/s germline or somatic

(MORGAN RD et al 2018) <sup>8</sup>

TABELA 1: Estudos em andamento fase 2/3 investigando inibidor de PARP como terapia isolada de tratamento e manutenção.

Os estudos mais avançados, fase 3 e com dados mais consistentes que já mudam a prática clínica são em pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau, recorrente, sensível a platina, utilizando os inibidores de PARP como estratégia de manutenção após quimioterapia<sup>15,16,17</sup>.

Os principais inibidores de PARP disponíveis na prática clínica atual, com estudos fase 3 publicados com resultados favoráveis no câncer de ovário são: olaparib, niraparib e rucaparib.

### 2.2.1 Olaparib

O Olaparib foi o primeiro inibidor de PARP utilizado na prática clínica. A estratégia de terapia de manutenção já é uma opção para tratamento do câncer de ovário com alguns estudos demonstrando esse benefício com antiangiogênico<sup>18,19</sup>.

O estudo fase 2 (STUDY 19), foi um ensaio clínico randomizado que demonstrou que o tratamento de manutenção com olaparib, em pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau platino sensível recidivado com ou sem mutação de BRCA, teve aumento na sobrevida livre de progressão<sup>20</sup>.

Esse estudo randomizou 265 pacientes até 8 semanas após término de terapia baseada em platina com resposta parcial ou completa, 136 receberam olaparib 400 mg duas vezes ao dia e 129 receberam placebo. Observou-se melhoria significativa na mediana de sobrevida livre de progressão: 8,4 meses versus 4,8 meses, para olaparib versus placebo, respectivamente (hazard ratio [HR] = 0,35; P <0,001)<sup>20</sup>.

Uma análise retrospectiva pré planejada desse estudo evidenciou que o uso de olaparib de manutenção teve benefício nos dois grupos (BRCA mutado e selvagem), porém o benefício foi maior em pacientes com BRCA mutado. Para pacientes com BRCA mutado a sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,2 meses para os que usaram olaparib vs 4,3 meses para o grupo que utilizou placebo ( [HR]= 0.18 p<0.0001)<sup>21</sup>.O tratamento com olaparib nesse estudo não trouxe impacto negativo na qualidade de vida<sup>22</sup>.

Os resultados finais de sobrevida global após 78 meses de acompanhamento mediano mostraram HR de 0,73 (intervalo de confiança (IC) de 95% 0,55-0,95) no ITT e 0,62 (IC 95% 0,42–0,93) no grupo BRCA mutado<sup>23</sup>.

O STUDY 19<sup>20</sup> trouxe resultados muito animadores porém era necessária uma consolidação desses resultados a partir de um estudo fase 3.

Outro estudo fase 2 importante foi o STUDY 41 <sup>24</sup>, que testou o olaparib combinado a quimioterapia também no cenário do cancer de ovário sensível a platina recidivado. Esse estudo demonstrou um aumento da sobrevida livre de progressão quando realizado tratamento com quimioterapia e olaparib seguido de olaparib de manutenção versus quimioterapia isolada seguida de olaparib de manutenção. Foram randomizados pacientes com cancer de ovário recorrente platino sensível para uso de carboplatina AUC 4 mg/mL per min, e paclitaxel 175 mg 2 associado a olaparib 200mg 2 x ao dia (D1- D10) a cada 21 dias, seguido de olaparib manutenção(400 mg 2 x ao dia

continuo ) versus o mesmo esquema de quimioterapia sem olaparib concomitante, seguido de olaparib de manutenção. A sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo do tratamento combinado de olaparib mais quimioterapia (mediana de 12,2 meses [IC 95 % 07-15]) quando comparado ao grupo que realizou apenas quimioterapia (mediana de 9,6 meses [IC 95% 9,1- 9,7] ) , com HR de 0,51 ([IC 95% 0,34- 0,77]; p = 0.0012), Resultados foram ainda mais animadores em pacientes com mutações de BRCA (HR= 0,21 [IC 95% 0, 08-0,55]; p = 0.001554). A toxicidade desse esquema combinado não foi desprezível. O evento adverso grau  $\geq 3$  mais comum na fase do tratamento combinado foi neutropenia com 43% dos pacientes apresentando tal efeito no tratamento combinado e 35% no grupo de quimioterapia isolada<sup>24</sup>. Apesar desses dados não está claro se há realmente benefício de fazer o tratamento concomitante de quimioterapia e olaparib (sabendo que terão reduções expressivas nas doses desses medicamentos para melhor tolerância) ou se o ganho maior foi devido a fase de manutenção. Novos estudos poderão esclarecer essa dúvida.

Para reforçar os resultados favoráveis do uso de olaparib como terapia de manutenção era necessário consolidar os resultados com estudo de fase 3. O estudo fase 3 (SOLO 2)<sup>15</sup>, trouxe confirmação dos resultados do estudo STUDY 19, porém incluindo somente pacientes com BRCA1/2 mutado.

Foi um estudo duplo cego, randomizado, multicêntrico, fase 3, que avaliou o uso de olaparib de manutenção em pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau platino sensível, recaído com mutação de BRCA1/2 que já haviam recebido 2 ou mais linhas prévias de quimioterapia baseada em platina. Esse estudo randomizou 295 pacientes, sendo 196 recebendo olaparib e 99 placebo. Também apresentou aumento significativo na sobrevida livre de progressão com o uso de olaparib de manutenção sendo 19,1 meses (IC 95% 16.3–25.7) versus 5,5 meses (IC 95 % 5.2–5.8), com hazard ratio de 0.30 (95% CI 0.22–0.41, p<0.0001)<sup>15</sup>.

Os endpoints secundários também mostraram resultados favoráveis para o grupo que recebeu olaparib: tempo para primeira terapia subsequente/morte (HR= 0.28, IC 95% 0.21–0.38; mediana 27.9 versus 7.1

meses), tempo para a segunda progressão: (PFS2; HR=0.50, IC 95% 0.34–0.72; mediana não atingida versus 18.4 meses)<sup>15</sup>.

Os eventos adversos mais comuns de grau  $\geq 3$  foram anemia (38 [19%] de 195 pacientes no grupo olaparib versus dois [2%] de 99 pacientes no grupo placebo), fadiga ou astenia (oito [4%] versus dois [2%]), e neutropenia (dez [5%] versus quatro [4%]). Eventos adversos sérios foram experimentados por 35 (18%) pacientes no grupo do olaparib e oito (8%) pacientes no grupo placebo<sup>15</sup>

Uma análise de subgrupo foi apresentada posteriormente comparando os resultados de acordo com a resposta anterior a última linha de quimioterapia. Foi observado que independente se resposta completa ou parcial ao esquema de platina empregado anteriormente, o olaparib teve benefício similar na sobrevida livre de progressão<sup>25</sup>. Não houve piora na qualidade de vida com o uso de olaparib nesse estudo<sup>26</sup>.

A partir do SOLO 2, tivemos a confirmação do benefício do uso do olaparib como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau. BRCA mutado, platino sensível recorrente.

O uso de olaparib como monoterapia foi aprovado nos EUA para uso a partir de estudo com pacientes com diferentes tumores (ovário, próstata, pâncreas e mama) com mutação do BRCA com taxas de resposta em paciente com neoplasia de ovário, com mais de 3 linhas de tratamento anterior, na ordem de 31, 1 %. STUDY 42<sup>27</sup>.

O SOLO 3 é um estudo que ainda está em andamento para avaliar a eficácia e segurança de olaparib como monoterapia versus quimioterapia a escolha do examinador em pacientes com câncer de ovário recaído seroso ou endometrióide de alto grau. Os critérios de elegibilidade incluem mutação germinativa de BRCA, uso de  $\geq 2$  linhas de quimioterapia baseada em platina sendo sensível a platina. Aproximadamente 411 pacientes serão randomizados (2:1) para receber olaparib (300 mg 2 x ao dia) ou quimioterapia monodroga a escolha do examinador. o end point primário é sobrevida livre de progressão e os end points secundários são sobrevida global, PFS2, ORR; qualidade de

vida, segurança e tolerância. Os dados estão previstos para primeira análise em janeiro 2019<sup>28</sup>.

Outros estudos com olaparib estão em andamento em diversos cenários diferentes com diferentes estratégia e associações de olaparib<sup>29,30,31</sup>(24, 25, 26).(TABELA1)

### **2.2.2 Niraparib**

O niraparib é uma droga oral inibidor de PARP 1 /2. O estudo fase 3, ENGOT-OV16/NOVA trouxe resultados favoráveis para seu uso na pratica clinica, com aumento na sobrevida livre de progressão e também nos end points secundários (tempo livre de quimioterapia, sobrevida livre de progressão 2)<sup>16</sup>.

Esse estudo randomizou 553 pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau platino sensível, com uso de  $\geq 2$  linhas de quimioterapia , que tinham resposta parcial ou completa a quimioterapia e sem doença mensurável  $>2$  cm. Os pacientes eram incluídos em 2 coortes independentes: coorte com mutação germinativa BRCA (n=203), e sem mutação de BRCA (n=350). Os pacientes eram randomizados 2:1 para receber niraparib 300 mg ou placebo até a progressão. Observou-se ganho na sobrevida livre de progressão no grupo que fez uso de niraparib. Nos pacientes com mutação de BRCA a diferença foi de 21 meses vs 5,5 meses (HR=0.27; IC 95% 0.17 to 0.41). Naqueles pacientes sem mutação de BRCA a diferença foi de 9,3 meses versus 3,9 meses(HR= 0.45; IC 95% 0.34 to 0.61). Dentre os pacientes sem mutação BRCA foi feita avaliação daqueles com deficiência de recombinação homóloga (HRD) evidenciando uma diferença de 12,9 meses versus 3,8 meses (HR= 0.38; IC 95% 0.24 to 0.59). Os eventos adversos grau 3 ou 4 mais comuns no grupo do niraparib foram trombocitopenia (33,8%), anemia (25,3%) e neutropenia (19,6%), que foram administrado com modificações de dose<sup>16</sup>.

Uma análise posterior do estudo demonstrou que o ganho em sobrevida livre de progressão com niraparib foi independente da resposta a quimioterapia previa a randomização (resposta parcial ou completa). Observou-se que 49% dos pacientes com BRCA mutado (niraparib: 67/138; Placebo: 32/65) e 49% dos pacientes sem mutação do BRCA (niraparib: 117/234; P: 56/116) entraram no estudo após resposta parcial a quimioterapia baseada em platina. Os resultados de sobrevida livre de progressão foram 0.24 (IC 95% 0.131–0.441) nos com gBRCA mutado e 0.35 (IC 95% 0.230–0.532) nos sem mutação BRCA, resultados semelhantes aos resultados observados na análise que incluía todos os pacientes<sup>29</sup>.

Outras análises desse estudo também demonstraram não ocorrer piora na qualidade de vida<sup>30</sup> ou prejuízos na resposta a terapias subsequentes<sup>31</sup>.

A partir desse estudo fase 3, o niraparib também consolidou-se como uma opção para terapia de manutenção para esses pacientes com câncer de ovário recidivado platino sensível, independente da presença de mutação de BRCA.

### **2.2.3 Rucaparib**

O rucaparib é outro inibidor de PARP já utilizado na prática clínica. Os estudos iniciais fase I-II mostravam bons resultados<sup>32,33</sup>. Uma análise combinada de dois desses principais estudos (STUDY 10 e ARIEL 2) mostrou taxas de resposta em torno de 41,5 % (IC 95% 32.0–51.5) no cenário de pacientes com câncer de ovário recidivado com mutação do BRCA tendo recebido pelo menos 2 linhas anteriores de quimioterapia baseada em platina<sup>34</sup>.

O estudo ARIEL 3 confirmou os resultados favoráveis dos estudos preliminares. Esse estudo incluiu 564 pacientes com câncer de ovário de alto grau, que tinham recebido 2 ou mais linhas de quimioterapia e apresentavam doença sensível a platina. Foram randomizados 2:1 para terapia de manutenção com rucaparib 600 mg 2 x ao dia ou placebo<sup>17</sup>.

Foram avaliados 3 grupos distintos de pacientes: 1-pacientes com mutação do BRCA (germinativa ou somática), 2-pacientes deficiência na recombinação homóloga (BRCA mutado ou com alto grau de perda da heterozigose genômica (LOH)); 3- intention to treat (população inteira do estudo)<sup>17</sup>.

Rucaparib aumentou significativamente a sobrevida livre de progressão nos 3 grupos. A sobrevida livre de progressão aumentou de 5,4 meses para 16,6 meses no grupo 1, 13,6 meses no grupo 2 e 10,8 meses no grupo 3, com HR de 0,23, 0,32 e 0,36 respectivamente<sup>17</sup>.

#### ***2.2.4. Prática clínica a partir dos resultados dos estudos***

Os três principais estudos randomizados, placebo controlado, duplo cego, fase 3 que investigaram iPARP como manutenção no câncer de ovário foram o SOLO2<sup>15</sup>, ENGOT-OV16/NOVA<sup>16</sup>, ARIEL 3<sup>17</sup>. Todos os pacientes tinham câncer de ovário platino sensível (definido por intervalo livre de recorrência de 6 meses ou mais da penúltima linha de quimioterapia baseada em platina) de alto grau seroso ou endometrióide que atingiram resposta parcial ou completa a última linha de quimioterapia baseada em platina.

A análise comparativa dos estudos deve ser realizada cuidadosamente pois tratam-se de estudos com critérios de inclusão e metodologias de avaliação diferentes.

No estudo SOLO2, somente eram incluídas pacientes com mutação BRCA 1/2 sendo permitido mutação somática ou germinativa (nenhuma mulher

com mutação somática de BRCA foi randomizada). Nos outros dois estudos, NOVA e ARIEL 3 além de pacientes com mutação de BRCA, também foram incluídas pacientes sem mutação. Essas também tiveram um aumento na sobrevida livre de doença com a terapia de manutenção com iPARP<sup>4,35</sup>

Outro ponto importante divergente entre os critérios de inclusão é o volume de doença residual permitido no momento da randomização. O estudo NOVA, com niraparib, permitiu somente inclusão de pacientes com doença residual inferior a 2 cm após o termino da ultima terapia de platina, enquanto os outros dois estudo não estabeleceram esse corte.

O estudo NOVA e o estudo ARIEL utilizaram métodos diferentes de sequenciamento para encontrar mutações de BRCA1/2 e deficiências na recombinação homóloga: Myriad myChoice HRD e Foundation Medicine T5 NGS, respectivamente (5,6). A partir desses estudos evidenciou-se que o teste tem valor preditivo de resposta ao iPARP. Pacientes com alteração no teste (ou mutação BRCA1/2 ou outra deficiência na recombinação homóloga) apresentam maior benefício do uso da medicação. Entretanto, foi demonstrado que a maioria das pacientes com câncer de ovário de alto grau se beneficia do uso de inibidor de PARP como manutenção, incluindo aquelas sem alteração no teste. (TABELA 2)

Clinical Trial	Subgroups	Study arms	PFS/months (95% CI)	HR (95% CI)	P value
Study 19 <sup>a</sup>	HGSOC	Olaparib vs. Placebo	8.4 vs. 4.8	0.35 (0.25–0.49)	< 0.001
	<i>g/sBRCAmt</i>	Olaparib vs. Placebo	11.2 (8.3-NC) vs. 4.3 (3.0-5.4)	0.18 (0.10–0.31)	< 0.0001
SOLO2 <sup>a</sup>	<i>gBRCAmt</i>	Olaparib vs. Placebo	19.1 (16.3–25.7) vs. 5.5 (5.2–5.8)	0.30 (0.22–0.41)	< 0.0001
NOVA <sup>b</sup>	<i>gBRCAmt</i>	Niraparib vs. Placebo	21.0 vs. 5.5	0.27 (0.17–0.41)	< 0.001
	Non- <i>gBRCAmt</i> / HRD-carcinoma	Niraparib vs. Placebo	12.9 vs. 3.8	0.38 (0.24–0.59)	< 0.001
	Non- <i>gBRCAmt</i>	Niraparib vs. Placebo	9.3 vs. 3.9	0.45 (0.34–0.61)	< 0.001
ARIEL3 <sup>a</sup>	<i>g/sBRCAmt</i>	Rucaparib vs. Placebo	16.6 (13.4–22.9) vs. 5.4 (3.4–6.7)	0.23 (0.16–0.34)	< 0.0001
	HRD carcinoma	Rucaparib vs. Placebo	13.6 (10.9–16.2) vs. 5.4 (5.1–5.6)	0.32 (0.24–0.42)	< 0.0001
	ITT population	Rucaparib vs. Placebo	10.8 (8.3–11.4) vs. 5.4 (5.3–5.5)	0.36 (0.30–0.45)	< 0.0001

CI confidence interval, *g/sBRCAmt* germline or somatic, *HGSOC* high-grade serous ovarian carcinoma, *HRD* Homologous Recombination Deficiency, *ITT* intention to treat, *NC* not calculable

<sup>a</sup>Investigator assessed PFS

<sup>b</sup>Blinded independent central review PFS

(MORGAN RD et al 2018)<sup>8</sup>



TABELA 2: Sobrevida livre de progressão dos principais estudos fase 2 com iPARP no tratamento de manutenção.

Os três estudos mostraram que os efeitos gastrointestinais, astenia e mielossupressão são efeitos colaterais comuns relacionados ao tratamento, manejáveis com sintomáticos e redução de dose.

Alguns dados como sobrevida global e segurança a longo prazo desses estudos ainda estão pendentes.

### **3. Conclusão**

Os inibidores de PARP são drogas que vem mudando o curso da doença de ovário metastática. O uso dessa classe de medicação como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário platino sensível recorrente aumentou significativamente a sobrevida livre de progressão. Os resultados de eficácia das principais drogas estudadas(olaparib, niraparib e rucaparib) foram semelhantes. Pacientes com mutação germinativa ou somática BRCA1/2 foram o subgrupo de pacientes que mais apresentaram benefício com o uso da medicação. Portanto, os inibidores de PARP ainda serão alvo de muito estudo e muitos resultados promissores são esperados.

## 4. Referências Bibliográficas:

1. GLOBOCAN: Estimates of Incidence and Mortality for 36 cancer in 185 countries. International Agency for Research on Cancer World Health Organization, IARC, 2018
2. de Janeiro, Rio. "Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018 Incidência do Câncer no Brasil." (2017).
3. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 2605-12.
4. Chen Y, Du Hui. The promising PARP inhibitors in ovarian cancer therapy: From Olaparib to others. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 99 (2018) 552–560.
5. Shah AP, Patel CN, Sureja DK, Sanghavi KP. A Review on DNA Repair Inhibitor in Cancer Therapy. *Folia Medica* 2018; 60(1):39-47.
6. Morales JC et al. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase(PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2014;24(1):15-28.
7. Kyle S, Thomas HD, Mitchell J, Curtin NJ. Exploiting the Achilles heel of cancer: the therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in BRCA2-defective cancer. *Br J Radiol.* 2008; 81(Special Issue\_1):S6–11.
8. Morgan RD et al. PARP inhibitors in platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (2018) 81:647–658.
9. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005; 434(7035):917–21.
10. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 123–134.

11. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, Giavara S, O'Connor MJ, Tutt AN, Zdzienicka MZ, Smith GC, Ashworth A. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res.* 2006; 66(16):8109–15.
12. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 852–861.
13. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet* (2014) 384:1376–1388.
14. Press JZ, De Luca A, Boyd N, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008;8:17.
15. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1274–1284.
16. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154–2164.
17. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10106): 1949–1961.
18. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.

19. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:284.
20. Ledermann J, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *n engl j med* 2012; 366;15 1382-1392.
21. Ledermann J, 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: 852–61.
22. Ledermann J, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *British Journal of Cancer* (2016) 115, 1313–1320.
23. Gourley C, Friedlander M, Matulonis U et al. Clinically significant longterm maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl): abstract 5533.
24. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 87–97.
25. Oza AM, Combe P, Ledermann J et al. Evaluation of tumour responses and olaparib efficacy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients (pts) with or without measurable disease in the SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): 344. abstract 965P
26. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E et al. Health-related quality of life(HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline(g) BRCA-mutated (m) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): SOLO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl):abstract 5507.

27. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33(3): 244–250.
28. Lowe E S, Jayawardene D, Penson R T. SOLO3: A randomized phase III trial of olaparib versus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients with a germline *BRCA1/2* mutation (gBRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15\_suppl, TPS5598.
29. Mirza MR, Monk BJ, Gil-Martin M et al. Efficacy of niraparib on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with recurrent ovarian cancer (OC) with partial response (PR) to the last platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl): abstract 5517.
30. Oza AM, Matulonis UA, Malander S et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer (OC) treated with niraparib: results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): 330: abstract 930O.
31. Matulonis UA, Herrstedt J, Tinker A et al. Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstract 5534.
32. Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL 2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(1):75–87.
33. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(15): 4095–4106.
34. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 267–275.

35. Mirza MR et al. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 2018. 29:1366-1376.