



Poly-ADP ribos polymeras (PARP) inhibitorers effekt på bröstcancer

Zina Ahmed

Examensarbete i farmaci 15 hp
Apotekarprogrammet 300 hp
Rapporten godkänd: VT 2015
Handledare: David Andersson
Examinator: Dan Johnels

Sammanfattning

Inledning

DNA-skador som sker till följd av kemikalier, strålning eller felaktig enzymaktivitet, kan repareras av celler via olika reparationsvägar. Ett sätt för reparation inkluderar de intracellulära enzymerna poly (adenosindifosfat-ribos) polymeras (PARP), som känner igen och katalyserar reparation av enkelsträngade DNA-skador. Vid inhibering av PARP kommer den enkelsträngade skadan leda till dubbelsträngade DNA-skador efter replikering. Den alternativa reparationsvägen, homolog rekombination (HR), är beroende av tumörsuppressorgen BRCA1/2 för DNA-reparation. Vissa fall av ärftlig cancer har en defekt i HR på grund av mutation i BRCA-generna, vilket leder till att cellen inte kan repareras och dör. Detta är något som har tillämpats för utveckling av PARP-inhibitorer i hopp om att kunna bota cancerpatienter med BRCA-mutationer. I det här arbetet har PARP-inhibitorernas effekt på tumörer bland bröstcancerpatienter sammanställts.

Metod

Informationen i denna litteraturstudie har i första hand hämtats från databasen Pubmed med sökord som "PARP inhibitors AND breast cancer" och "PARP inhibitors". Även andra sökmotorer som Web of science och Google har använts.

Resultat

PARP-inhibitorer har visat ge effekt bland bröstcancerpatienter, både som mono- och kombinationsterapi med andra anticancermedel. Den mest potenta PARP-inhibitorn har varit olaparib, men även andra som veliparib, iniparib och niraparib har visat ge effekt, speciellt som kombinationsterapi. Rent generellt har PARP-inhibitorerna fungerat bättre bland BRCA-mutationsbärare, men har visat på aktivitet även bland icke mutationsbärare. Biverkningar av minst grad 3 har förekommit, men har varit vanligare vid kombinationsterapier.

Diskussion

Sammanlagt har nio artiklar sammanfattats med avseende på effekt på tumörer och biverkningar. Med tanke på att studierna är just fas-I eller fas-II studier med få antal deltagare och att de är upplagda på olika sätt så kan resultaten tolkas olika. De flesta artiklar är inte statistiskt underbyggda, vilket är en svaghet med tanke på att en generell slutsats för den totala populationen blir svår att dra då risken för osäkerhet blir större. I övrigt har PARP-inhibitorer, speciellt olaparib, haft bra effekt bland BRCA-mutationsbärare och även bland patienter utan mutationer.

Slutsats

Såsom det ser ut nu kommer dagens behandling mot bröstcancer att fortsätta bestå av cytostatika, kirurgi och strålbehandling, men det finns chans för en mer individanpassad cancerbehandling. Det krävs genomförande av större fas-III studier för att kunna dra mer generella slutsatser.

Nyckelord

PARP-inhibitor, olaparib, BRCA, bröstcancer

1. Introduktion

1.1 Grundläggande genetik

DNA är en makromolekyl som utgör vår arvs massa och finns i kärnan av våra celler. Den består av tusentals byggstenar, nukleotider, som är bundna till varandra i en dubbelsträngad kedja [1]. Arvs massan är uppdelad i flera strukturer, kromosomer, och människor har 46 kromosomer som kan delas in i sekvenser, där varje sekvens kallas för en gen. En gen är alltså en del av DNA, vår arvs massa [2] (Figur 1).

Ibland kan genförändringar/skador ske som en följd av exponering av till exempel strålning eller kemiska ämnen. Dessa genförändringar, mutationer, kan ibland repareras med hjälp av cellens reparationssystem, [1] vilket sker med hjälp av olika proteiner och enzymer. Alla skador kan dock inte repareras och reparationer sker inte alltid helt rätt, vilket leder till att mutationerna i DNA består och kan orsaka sjukdomar som exempelvis cancer (onormalt celltillväxt) [1].

1.2 Bröstcancer

Bröstcancer är en av de vanligaste cancerformerna som drabbar kvinnor globalt [3]. Sjukdomen kan bland annat bero på ärftlighet där mutationer i bröstcancer generna *breast cancer susceptibility gene 1* (BRCA1) eller *breast cancer susceptibility gene 2* (BRCA2) ärvs [4] från ena föräldern vilket kan öka risken för cancer. Förutom bröstcancer kan mutation i BRCA1 eller BRCA2 öka risken för äggstockscancer, äggledarcancer, peritonealcancer (cancer i bukhinnan) eller prostatacancer. En person vars förälder bär på en av BRCA1 eller BRCA2 mutationerna har 50 procent risk att ärva mutationen, och risken för att utveckla till exempel bröstcancer är 45-65 procent bland mutationsbärarna [5].

1.3 Dagens behandling mot bröstcancer

De flesta av dagens behandlingar mot bröstcancer påverkar DNA-reparationen hos cancer cellerna, till exempel cytostatika och strålbehandling och oftast kombineras dessa för att nå ett optimalt resultat. Cytostatikabehandling, även kallad cellgiftsbehandling, dödar eller hämmar tillväxt av cancer celler genom att störa arvs massan i cellerna och detta leder till destruktions eller hämning av tumören.

Nackdelen med detta är att även vanliga celler kan påverkas, vilket följaktligen leder till biverkningar som illamående, kräkningar, diarré, hårfall och benmärgspåverkan som kan leda till nedsatt blodvärde [6]. Strålbehandling skadar också cellernas arvs massa eftersom joniserande strålning används med celldöd som följd [7].

Ytterligare behandling vid bröstcancer är kirurgisk ingrepp, då antingen hela eller delar av bröstet opereras bort. Cytostatika kan ges som ett komplement till kirurgi för att avlägsna eventuella resterande cancer celler genom att förstöra deras DNA [4].

1.4 Utvärderingsmått

Ett sätt att avgöra om tumörer minskar (fullständig eller delvis respons), är stabil (stabil sjukdom) eller utvecklas (sjukdoms progression) under en behandlingsform, är att använda sig av de publicerade reglerna *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). För att en behandling ska ha gett exempelvis delvis respons så måste åtminstone 30 procent av tumören ha minskat (från behandlingsstart) och för vid sjukdoms progression måste tumören ha ökat med åtminstone 20 procent [8].

För att klassificera oönskade effekter av en cancerläkemedelsbehandling används kriterierna Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Detta system har en rad nivåer från ett till fem, där nivå ett står för milda biverkningar och fem för dödlighet [9].

1.5 Poly (adenosindifosfat-ribos) polymeras (PARP)

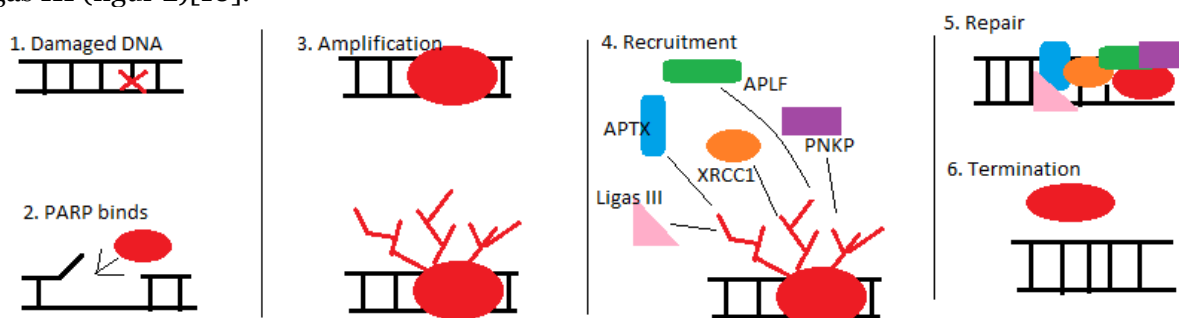
DNA-skador kan uppstå som en följd av yttre och inre miljöfaktorer som kemikalier, strålning och felaktig aktivering av cellulära enzymer. Skadan kan ske på ena eller båda DNA-strängarna (enkel- eller dubbelsträngad DNA-skada).

Poly (adenosindifosfat-ribos) polymeras 1 och 2 (PARP1 och PARP2) tillhör en familj av intracellulära enzymer vars uppgifter bland annat är att känna igen och katalysera DNA reparation. PARP1, som är det mest aktiva proteinet, består av tre funktionella domäner: den katalytiska domänen, DNA-bindningsdomänen och automodifikationsdomänen. Vid igenkännande av enkel- eller dubbelsträngad DNA-skada induceras katalytiska domänen som tillsammans med molekylens nikotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) aktiverar enzymatisk aktivitet [10].

1.6 PARP:s funktion i enkelsträngad DNA-skada

De enkelsträngade DNA-reparationerna sker genom ett antal steg: detektion av enkelsträngad DNA-skada, spaltfyllning av DNA, DNA-ombindning och slutbearbetning av DNA. Vid igenkänning av enkelsträngad DNA-skada, induceras syntes av *poly(adenosindifosfat-ribosyl)ation (PAR)*, en process katalyserad av främst PARP1 (figur 2). PAR är långa kedjor av ribos-molekyler, vars syfte är att fungera som en signal till andra reparationsproteiner vid DNA-skada.

Ett av dessa proteiner som aktiveras av PAR är *X-ray repair cross-complementing protein (XRCC1)*, vars funktion är att interagera med och stabilisera andra reparationsproteiner. Ytterligare enzymer som känner igen PAR är polynukleotid kinas 3'-fosfatas (PNKP), aprataxin (APTX) samt *Aprataxin and PNK-like factor (APLF)*, som alla utgör viktiga funktioner för reparation av enkelsträngad DNA-skada. APLF förenklar för PARP1 att känna igen enkelsträngade skador och initierar PAR-syntetisering. APTX underlättar återförening av DNA-strängarna och PNKP har en rad enzymatiska aktiviteter som underlättar DNA-slutombindning utförd av enzymet DNA-ligas III (figur 2)[10].



Figur 2. Bilden illustrerar DNA-reparation. 1. Skada av DNA pga. miljöfaktorer eller felaktig enzymatisk aktivitet. 2. PARP känner igen och binder till DNA-skadan. 3. Syntetisering av PAR som framkallar andra enzymatiska molekyler. 4. DNA-reparationsmolekyler på plats vid DNA-skadan. 5. Reparationsprocess. 6. Avslutning.

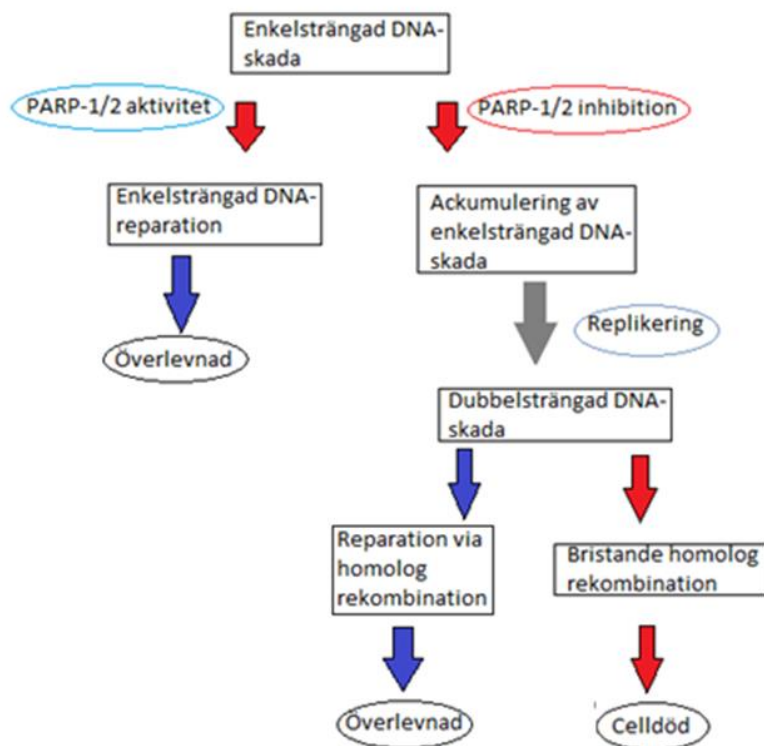
1.7 PARP- och BRCA:s funktion i dubbelsträngad DNA-skada

Enkelsträngade DNA-skador kan vid replikering föras vidare och leda till dubbelsträngad DNA-skada, vilket kan vara skadligt för cellen. En annan reparationsmekanism än den som nämns i figur 2 vid dubbelsträngad DNA-skada,

kallas för homolog rekombination. Skadan i DNA aktiverar DNA-bindningsdomänen på PARP som identifierar skadan samtidigt som konformationsförändringar i katalytiska domänen sätts igång för syntetisering av PAR [10]. Homolog rekombination kräver bland annat BRCA1-komplex att binda till PAR för mediering av reparation [10]. BRCA1 och BRCA2 är tumörsuppressorgener och kodar för proteiner som har viktiga roller i bland annat DNA-reparationen [11]. Vid upptäckt av dubbelsträngad DNA-skada aktiverar BRCA1 mediering av reparationskomponenter till skadan för att sedan, med hjälp av BRCA2, åtgärda skadan via homolog rekombination [12].

1.8 PARP-inhibition och BRCA-mutation.

Om PARP-aktiviteten fungerar bra så repareras DNA-molekylen och cellen överlever. Om inhibering av PARP sker så har DNA en alternativ väg för reparation, via homolog rekombination där BRCA har en betydande roll. Föreligger det däremot en bristande funktion av BRCA-genen, en mutation, så kan cellen inte åtgärda skadan via homolog rekombination, vilket medför sjukdomar som exempelvis cancer, förutsatt att PARP är inhiberad (figur 3) [13]. PARP-inhibitorer kan därmed strategiskt utnyttjas som läkemedel mot cancer bland patienter med ärftlig BRCA1/2-mutation [10].



Figur 3. Modellen visar effekten av PARP-inhibitorer i celler med bristande funktion av homolog rekombination. Om PARP inte inhiberas kommer skadan att repareras och cellen överlever. Inhibition av PARP leder däremot till samling av enkelsträngade DNA-skador som ombildas till dubbelsträngade skador efter celledelning. Om den homologa rekombinationsvägen för reparation är fullständig så kommer skadan att repareras och cellen överlever. Förekommer det däremot en defekt av den homologa rekombinationsvägen så kan skadan inte repareras och ge celldöd som följd. Omarbetad från [13].

Dagens forskning fokuserar på två terapeutiska tillämpningar där PARP-inhibitorer antingen kombineras med cytostatika eller ges som monoterapi som siktar på selektiva tumörceller med defekt i homologa rekombinationsvägen för att hämma tumörtillväxt [14].

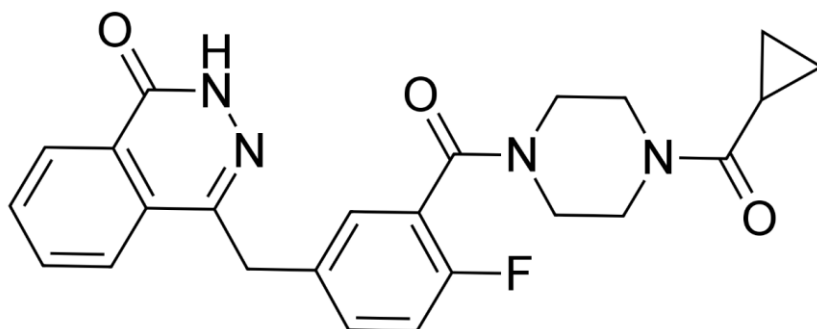
1.9 Tidigare studier

Olika typer av PARP-inhibitorer har testats i kliniska studier, där den mest framgångsrika och potenta har varit olaparib (figur 4), som i prekliniska studier visat på lovande resultat när det gäller att selektivt rikta sig mot celler med bristande BRCA-funktion. De lyckade prekliniska resultaten har lett till fas-I studier med låg dos som har visat sig vara väl tolererad med endast milda biverkningar men med begränsade resultat på tumörer bland BRCA-mutationsbärande patienter med bröst- eller äggstockscancer. Detta har utvecklats vidare till en rad fas-II studier, varav en har undersökt samma sak som i fas-I och visat sig ge mer respons på tumörer vid högre dosnivåer [15].

En annan fas-II studie har fokuserat på tillfälligt förekommande äggstockscancer och TNBC, utan BRCA-mutationer, samt bröst- och äggstockscancer med BRCA-mutationer. Resultatet visade på bra effekt hos patienter med äggstockscancer som har varit BRCA-mutationsbärare, men även respons på icke BRCA-mutationsbärare har visats [15].

Ytterligare en studie (fas-II) har testat en hypotes om att olaparib kan vara mer än likvärdig med standardbehandling bland en viss typ av behandlingsresistent äggstockscancer. Resultatet gav inte någon större skillnad mellan läkemedlen [15]. Andra studier har kombinerat PARP-inhibitorer med cytostatika vilket gav enstaka allvarliga biverkningar som minskad antal blodkroppar, men som annars var väl tolererad [14].

Som monoterapi har PARP-inhibitorer även testats på mer avancerade cancersjukdomar som TNBC och avancerad äggstockscancer bland patienter med icke BRCA-mutationer. Resultatet visade respons både bland mutationsbärare som icke mutationsbärare [14].



Figur 4. Olaparib.

2. Syfte och frågeställningar

Syftet med denna litteraturstudie är att sammanställa PARP- inhibitorernas effekt på tumörer bland patienter med bröstcancer (antingen med eller utan BRCA-mutation) i kliniska studier, vilket är viktigt för att sedan kunna gå vidare och granska effekten i större populationer samt planera och genomföra en individuell behandling, om det föreligger en viss respons på bröstcercertumörer.

De frågeställningar som utreds och diskuteras är:

- Vilken effekt har PARP-inhibitorn olaparib på tumörer bland bröstcancerpatienter?
- Har PARP-inhibitorer bäst respons på tumörer i mono- eller kombinationsterapi bland patienter med bröstcancer, eller föreligger det inte någon skillnad?
- Förutom olaparib, vilka andra PARP-inhibitorer har testats mot bröstcancer och hur har deras respons på tumörer varit?
- Hur vanligt förekommande är biverkningar av minst grad 3 med olaparib och andra PARP-inhibitorer mot bröstcancer?
- Har olaparib, eller någon annan PARP-inhibitor mot bröstcancer, bättre respons bland BRCA1-mutationsbärare eller BRCA2-mutationsbärare?
- Fungerar PARP-inhibitorer bättre bland BRCA-mutationsbärare än icke BRCA-mutationsbärare när det kommer till olika typer av bröstcancer?

3. Metod

Informationen i denna litteraturstudie har i första hand hämtats från databasen Pubmed med sökord som "PARP inhibitors AND breast cancer" och "PARP inhibitors" under perioden 2015-02-01 till 2015-03-04. Begränsningarna har i huvudsak varit "clinical trial" samt "phase I" och "phase II" då dessa typer av artiklar efterlystes (tabell 1). Även fas-III studier efterlystes, men dessa fanns inte för bröstcancer. De artiklar som slutligen valdes efter varje sökord (skrivet som referens i tabellen) kan ses i tabellen. Dessa artiklar valdes för att de behandlade frågan om antingen enbart bröstcancer eller bröstcancer och andra cancerformer. De artiklar som inte innehöll bröstcancerpatienter eller inte hade redovisat vilken tumörrespons och biverkningar deltagarna hade fått, exkluderades.

Till introduktionen användes sökmotorer som web of science, Google, nationalencyklopedin och även Pubmed för informationssökning med sökord som "homologous recombination", "PARP-activity" och "bröstcancerbehandling".

Tabell 1. Artikelsökning i Pubmed. Observera att en vald referens under ett sökord kan förekomma igen under ett annat sökord.

Datum	Sökord	Begränsningar	Antal träffar	Valda referenser
2015-02-02	PARP inhibitors AND breast cancer.	Clinical trial	10	1, 3, 4, 6, 7, 9, 10
2015-02-04	PARP inhibitors AND breast cancer	Phase II trial	3	1, 3
2015-02-08	PARP inhibitors AND breast cancer	Clinical trial, Phase I	6	1, 2
2015-02-10	PARP inhibitors	Clinical trial	27	2

4. Resultat

Det ingår sammanlagt nio sammanfattade artiklar i denna litteraturstudie. Alla artiklar är analyserade med avseende på effekt på tumörer och grad ≥ 3 biverkningar. Fyra av dessa artiklar behandlar kombinationsbehandlingar och resterande fem hanterar monobehandlingar.

4.1 A Phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer (2013) [16]

I en öppen, fas-I, doseskaleringsstudie granskades säkerheten, doseringen och effekten av PARP-inhibitorn olaparib i kombination med blodkärlbildningsinhibitor cediranib hos patienter med äggstocks- eller den aggressiva varianten av bröstcancer, trippelnegativ bröstcancer (TNBC).

Utförande och deltagare

Begynnelsedosen för olaparib var 100 mg två gånger dagligen samt 20 mg dagligen för cediranib. Doseskaleringen utfördes kontinuerligt i 28-dagarscykler. Under rekryteringsprocessen värvades patienter som var minst arton år, hade en förväntad livslängd på minst sex månader och hade en mätbar sjukdom enligt RECIST. Klinisk respons uppskattades med hjälp av RECIST efter att datortomografi (CT) eller magnetisk resonanstomografi (MRI) utfördes vid början av behandlingen samt var åttonde vecka.

Resultat

Av totalt 28 deltagare hade åtta personer TNBC varav tre hade en känd BRCA-mutation och resterande var okända.

Den kliniska responsen bland bröstcancerpatienterna visade att två personer (av sju, en hoppade av) hade en stabil sjukdom vid 30 mg cediranib dagligen kombinerat med olaparib 200 mg två gånger dagligen. En patient hade stabil sjukdom vid 20 mg cediranib dagligen kombinerat med olaparib 200 mg två gånger dagligen. Två av dessa cancerpatienter hade en stabil sjukdom i minst 24 veckor (tabell 2). Av alla patienter (bröstcancer och äggstockscancer) bytte två patienter från lägsta dosen till näst lägsta dosen (20 mg cediranib och 200 mg x 2 olaparib).

Tabell 2. Tabellen visar tumörresponser vid olika dosnivåer av cediranib och olaparib.

Form av respons/dos	20 mg cediranib 100 mg x 2 olaparib	20 mg cediranib 200 mg x 2 olaparib	30 mg cediranib 200 mg x 2 olaparib	30 mg cediranib 400 mg x 2 olaparib
Bröstcancerpatienter	1	1	4	2
Fullständig respons	0	0	0	0
Delvis respons	0	0	0	0
Stabil sjukdom	0	1	2	0

Biverkningar av grad tre eller högre förekom i 75 procent av deltagarna varav de vanligaste var hypertoni grad tre (25 procent) följt av utmattning grad tre (arton procent). Grad fyra biverkningar var minskad antal neutrofiler (sju procent) och minskad antal trombocyter (fyra procent).

4.2 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-randomized study (2011) [17]

I en öppen, icke-randomiserad fas II- studie undersöktes effekt och säkerhet av PARP-inhibitorn olaparib hos kvinnor med avancerad äggstocks- eller bröstcancer, samt BRCA-mutationers roll i detta.

4.2.1 Patienter och utförande

Patienter som rekryterades var minst arton år, hade en avancerad metastatisk eller återkommande bröst- eller äggstockscancer, en beräknad livslängd på minst sexton månader, normala blodvärden och njurfunktion samt hade genomgått ett BRCA1/2 test.

Vid början av studien samt efter varje cykel (fyra veckor) undersöktes patienterna för bl.a. en hematologisk undersökning och analys av tumörer. Tumörbiopsier upprepades var åttonde vecka samt vid progression.

Vid misstanke om oönskade effekter (CTCAE grad tre eller högre) av läkemedlet avbröts behandlingen fram till avtagande till grad ett.

En grupp (A) av patienterna hade TNBC och negativ eller okänd BRCA1/2 mutation status. Grupp B inkluderade patienter med återkommande och avancerad bröstcancer med ärftlig BRCA1/2 mutation. Om minst en patient gav respons på behandlingen tillfördes ytterligare minst 20 patienter till kohorten. Alla patienter administrerades oralt med olaparib 400 mg två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller andra utsättningskriterier var uppfyllda. Alla patienter som fick åtminstone en dos av olaparib inkluderades i säkerhetsanalysen och konfidensintervall räknades fram genom olika metoder.

4.2.2 Resultat

Ingen av bröstcancerpatienterna gav varken en fullständig eller delvis respons av behandlingen. Bland de som inte hade en BRCA mutation fortsatte sjukdomsförloppet i 80 procent av patienterna, vilket även skedde hos 13 procent BRCA 1- positiva och 25 procent BRCA 2- positiva. Sjukdomens verkade däremot vara stabil i minst 8 veckor i 25 procent respektive 38 procent bland BRCA-positiva patienterna (tabell 3).

Tabell 3. Grad av respons hos patienter med och utan BRCA-mutation (95 procent konfidensintervall).

Form av respons	BRCA (n = 8)			(n = 15)
	BRCA1 (%)	BRCA2 (%)	Båda (%)	Icke-BRCA-mutation (%)
Fullständig respons	0	0	0	0
Delvis respons	0	0	0	0
Stabil sjukdom ≥8 veckor	25	38	0	13
Progressiv sjukdom	13	25	0	80
Icke utvärderbar*	0	0	0	7

*Icke utvärderbar pga. inte genomgått utvärdering av tumör vid studiens början.

De vanligaste biverkningarna bland mutationsbärarna har varit illamående och kräkningar med 10 procent var, och bland icke-mutationsbärare 19 procent dyspné (tabell 4).

Tabell 4. Grad ≥ 3 biverkningar bland BRCA- och icke BRCA-mutationsbärare

Biverkning	BRCA (n = 10) %	Icke BRCA (n = 16) %
Illamående	10	0
Kräkning	10	0
Dyspné	0	19

4.3 Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial (2010) [18]

Denna icke-randomiserade sekventiella kohortdesign tog plats i sexton olika centra i Australien, Tyskland, Spanien, Sverige, Storbritannien och USA. Deltagarna delades in i två kohorter där den ena fick maximalt tolererbar dos på 400 mg olaparib två gånger dagligen medan kohort två tilldelades den lägsta dosen (100 mg två gånger dagligen) som visat på aktivitet i en tidigare fas 1 studie. Det huvudsakliga målet med studien, som pågick i 168 dagar, var att se vilken respons behandlingen gav.

4.3.1 Patienter

Kvalificerade patienter inkluderade kvinnor i åldrarna arton år och uppåt, hade avancerad eller metastatisk bröstcancer som inte var mottaglig för kurativ kirurgi eller strålbehandling samt hade nedärvda BRCA 1/ 2 mutationer. Innan start av behandling undergick deltagarna undersökningar som bland annat datortomografi och blodvärden.

4.3.2 Hantering av toxicitet

Om oönskade effekter nådde grad tre eller fyra på CTCAE: s skattningsskala så avbröts behandlingen fram tills nedtrappning av biverkningar till högst grad ett. Om ytterligare biverkningar skedde efter återinföring av behandling så kunde dosen sänkas (endast i kohorten med 400 mg två gånger dagligen) alternativt avsluta behandlingen.

4.3.3 Statistisk analys

Alla deltagare som hade tagit minst en dos av behandlingen inkluderades i den primära analysen av responsfrekvensen (avsikt att behandla). För att uppnå tillräcklig patientexponering var upp till 27 deltagare i vardera kohort tvungna att behandlas för att säkerställa att minst 20 personer var tillgängliga för en RECIST- bedömning efter fyra behandlingscykler (varje cykel=28 dagar). Principen "avsikt att behandla" tillämpades och patienter som visat på förbättring i 100 mg- gruppen fick byta till den högre doseringen. 95 % konfidensintervall kalkylerades fram.

4.3.4 Resultat

Fyra deltagare uteslöts från pre-protokollanalysen på grund av bland annat bristande följsamhet och icke- uppfyllda inkluderingskriterier. Av 27 patienter i kohort ett var det 17 personer som klarade minst sex behandlingscykler. I kohort två bytte 23 av 27 deltagare dos till 400 mg två gånger dagligen, varav elva patienter visade på progression innan doseskalering. Tolv personer av 27 klarade sex cykler i kohort två. Olaparib 400 mg gav generellt sett bättre respons än 100 mg kohorten (tabell 5).

Tabell 5. Respons av olaparib vid olika dosnivåer.

Form av respons	Olaparib 400 mg (%)		Olaparib 100 mg (%)	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
Fullständig respons	6	0	0	0
Delvis respons	44	22	19	27
Stabil sjukdom	39	56	56	27
Progressiv sjukdom	11	22	25	45

De vanligaste biverkningarna i kohort ett var illamående och utmattning. Dessa var inte lika vanligt förekommande i kohort två, där den vanligaste var anemi (tabell 6).

Tabell 6. Grad ≥ 3 biverkningar i båda grupperna.

Biverkning	Olaparib 400 mg x 2 (n=27)	Olaparib 100 mg x 2 (n=27)
Illamående	4 (15 %)	0
Utmattning	4 (15 %)	1 (4 %)
Kräkning	3 (11 %)	0
Anemi	3 (11 %)	2 (7 %)
Anorexi	0	1 (4 %)

4.4 Inhibition of Poly (ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers (2009) [19]

Denna kliniska fas-I studie som utfördes i Nederländerna och Storbritannien, granskade olaparibs farmakokinetik, farmakodynamik, säkerhet, biverkningsprofil, maximalt tolererbara dos och även medlets verkan på tumörer hos patienter med BRCA1/2- mutationer.

4.4.1 Patienter

Berättigade deltagare skulle vara minst arton år, hade samtyckt till den forskning som avsågs, inte kunde motta lämpliga standardbehandlingar alternativt var opåverkbara av dessa, hade en adekvat lever- och njurfunktion samt att minst fyra veckor hade gått sedan tidigare cancerbehandling hade mottagits.

4.4.2 Studiedesign

Initialdosen var 10 mg olaparib dagligen som sedan trappades upp till 60 mg två gånger dagligen kontinuerligt i fyra-veckors cykler där fördubbling av dos skedde vid avsaknad av biverkningar av grad två eller högre. Tre bröstcancerpatienter med känd BRCA-mutation fick olaparib 200 mg två gånger dagligen. En oönskad effekt av grad tre eller fyra vid en given dos under första cykeln ansågs vara en dosbegränsande toxicitet.

För att bedöma respons av behandlingen utfördes radiologiska bedömningar med hjälp av datortomografi eller magnetisk resonanstomografi varannan cykel och graderades därefter enligt RECIST.

4.4.3 Resultat

Totalt 23 patienter med BRCA mutationer behandlades varav tre av dessa hade bröstcancer (av nio bröstcancerpatienter). En bröstcancerpatient gav delvis eller fullständig respons och en radiologisk stabil sjukdom samt radiologisk respons (tabell 7).

Tabell 7. Klinisk respons för vilka responsen kunde utvärderas. Den radiologiska responsen graderades enligt RECIST.

Undergrupp	Totalt antal patienter	Delvis eller fullständig radiologisk respons	Radiologisk stabil sjukdom	Radiologisk respons	Radiologisk eller stabil sjukdom
Alla patienter	43	9	7	10	17
Patienter med BRCA1 eller 2 äggstocks-, bröst- eller prostatacancer	19	Varav 1 med bröstcancer	Varav 1 med bröstcancer	Varav 1 med bröstcancer	Varav 2 med bröstcancer

De vanligaste biverkningarna var (beroende på dosnivå) bland annat illamående, lymfopeni och kräkning (tabell 8).

Tabell 8. Biverkningar ≥ 3 . De flesta biverkningarna förekom vid dosen 400 mg två gånger dagligen.

Biverkning	200 mg x 2 (n=20)	400 mg x 2 (n=8)	600 mg x 2 (n=5)
Anemi	1 (5 %)		
Lymfopeni	2 (10 %)	1 (12 %)	
Illamående		1 (12 %)	1 (20 %)
Kräkning		1 (12 %)	
Utmattning	1 (5 %)		
Yrsel		1 (12 %)	

4.5 Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (2013) [20]

Denna öppna, multicenter fas-I studie, utvärderade säkerheten, tolererbarheten och effektiviteten av PARP-inhibitorn olaparib kombinerat med cellgiften paclitaxel bland patienter med metastatisk TNBC (mTNBC).

4.5.1 Patienter

Under rekryteringsprocessen värvades patienter som var över arton år, hade en histologisk eller cytologisk bekräftad mTNBC, hade genomgått högst en cytostatikabehandling, hade normal benmärg- och organfunktion, hade en ECOG status på högst två m.m.

4.5.2 Studiedesign

Den första kohorten fick olaparib 200 mg två gånger dagligen kombinerat med paclitaxel 90 mg/m² intravenös infusion under dag ett, åtta och femton under en 28-

dagarscykel (sex-tio cykler). Efter kombinationsterapi i sex till tio cykler, gavs olaparib 400 mg två gånger dagligen som monoterapi fram till sjukdomsprogression.

4.5.3 Hantering av toxiciteter

Toxiciteter hanterades genom att avbryta båda behandlingarna och sänka paclitaxeldosen till 65 mg/m². Olaparib-associerade toxiciteter hanterades genom dosavbrytning eller sänkning av dos vid upprepning av biverkningar eller en oönskad effekt av minst grad tre, till 200 eller 100 mg två gånger dagligen. Fler än väntat drabbades av neutropeni grad ≥ 2 som ett resultat av paclitaxelbehandlingen, vilket följaktligen ledde till en insättning av en ny kohort (kohort två) som behandlades profylaktiskt med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Om det visade sig att neutrofilantalet (ANC) var $< 1.5 \times 10^9/l$ utslöts paclitaxeldoseringen samtidigt som olaparibdoseringen avbröts i sju dagar för att sedan fortsätta kombinationsbehandlingen om ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$. I kohort ett avslutades kombinationsbehandlingen om ANC var $< 1.5 \times 10^9/l$ efter administrering av G-CSF i högst fjorton dagar.

4.5.4 Resultat

Totalt 19 personer (nio i kohort ett och tio i kohort två) genomgick behandling varav mer än 50 procent i kohort ett och 60 procent i kohort två undergick minst sex cykler av kombinationsbehandling och 60 procent i vardera kohort undergick minst sex cykler av endast olaparib-behandling. I slutet av studien fortsatte tio procent i kohort ett med olaparib och i kohort två fortsatte 20 procent med kombinationsbehandling och tio procent med endast olaparib. En patient (tio procent) i kohort två var inte BRCA-mutationsbärare och visade fullständig försvinnning av tumör efter radiologisk undersökning (tabell 9). Fullständig och delvis respons beräknades med 90 procent konfidensintervall.

Tabell 9. Tabellen visar vilken respons kombinationsbehandlingen gett.

Respons status	Utvärderbara patienter (%)	
	Kohort 1 (n = 9)	Kohort 2 (n = 10)
Fullständig respons	0	10
Delvis respons	33	40
Stabil sjukdom ≥ 7 veckor	33	30
Progressiv sjukdom	33	30

Biverkningar av minst grad tre var 89 procent i kohort ett och 50 procent i kohort två, där de vanligast förekommande i kohort ett var neutropeni (44 procent) samt anemi (22 procent). I kohort två fick 20 procent neutropeni och 10 procent utmattning.

4.6 A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors (2012) [21]

En fas-I studie där säkerhet, tolererbarhet, farmakokinetik samt effektivitet på fasta tumörer. Studien inkluderade deltagare 20-74 år, en cytologisk bekräftad fast tumör vars standardbehandling inte kunde fås eller inte var mottaglig för, en WHO status på högst två, normal benmärg-, njur- och leverfunktion, en beräknad livslängd på minst tre månader och en wash-out period på minst fyra veckor efter föregående cancerbehandling. Att vara BRCA1/2 mutationsbärare begärdes inte.

4.6.1 Studiedesign

Vid behandlingsstart fick patienterna 100 mg olaparib två gånger dagligen för att sedan öka till 200 och max 400 mg två gånger dagligen. Patienterna delades upp i kohorter

med minst tre patienter i vardera kohort samt mottog eskalerande doser av medlet fram till mer än två av tre patienter nådde dosbegränsningstoxicitet. Om dosbegränsningstoxicitet inte nåddes expanderades kohorten upp till sex deltagare som administrerades med 400 mg två gånger dagligen. Avbrytning av dos kunde göras om biverkning upplevdes, fram till biverkning grad ett (max två veckor) och vid återfall kunde dosen sänkas till en nivå lägre. Bedömning av tumörer utfördes med hjälp av datortomografi eller magnetisk resonanstomografi varannan cykel och utvärderades enligt RECIST.

4.6.2 Resultat

I kohorten med 400 mg utökades patientantalet till sex. En patient med familjehistoria av bröstcancer gav delvis respons i ca tretton veckor med 100 mg två gånger dagligen. De resterande tre patienterna som fick 400 mg två gånger dagligen hade antingen en stabil sjukdom i över åtta veckor eller progressiv sjukdom.

Några enstaka biverkningar av grad tre framgick som inkluderade ökning av enzymet alaninaminotransferas och anemi.

4.7 Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (2011) [22]

Den här studien var en öppen, multicenter, randomiserad fas-II studie som tog plats i 20 olika centra i USA. PARP-inhibitorn iniparib jämfördes med cytostatika. Huvudsakliga syftet var att se vilken effekt kombinationsbehandlingen respektive "monoterapi" gav, men även säkerhet och tolererbarhet studerades bland patienter med TNBC.

4.7.1 Patienter och utförande

Kvinnor över arton år med metastatisk TNBC, adekvat benmärg-, lever- och njurfunktion var lämpade för studien. Att vara BRCA-mutationsbärare krävdes inte.

Patienterna randomiserades in i två grupper där ena administrerades med cytostatika gemcitabine plus carboplatin och den andra gruppen med gemcitabine plus carboplatin kombinerat med PARP-inhibitorn iniparib fyra mg/kg. Behandlingarna gavs under en 21-dagarsperiod under dag ett, fyra, åtta och elva. Patienter kunde hoppa över till kombinationsbehandlingen vid sjukdomsprogression.

Tumörrespons bedömdes med hjälp av datortomografi eller magnetisk resonanstomografi vid start och var sjätte vecka, förutsatt avsaknad av sjukdomsprogression. Utvärdering av tumörrespons gjordes med hjälp av RECIST. Säkerheten bedömdes med hjälp av kliniska och laborietester och biverkningar graderades enligt CTCAE. Ett 95 procentigt konfidensintervall räknades ut för båda grupperna vad gäller den totala kliniska effekten.

4.7.2 Resultat

Studien pågick från oktober 2007 till november 2009. 61 personer ingick i iniparib-gruppen och 62 personer i endast cytostatika-gruppen varav 51 procent i enbart cytostatika-gruppen bytte behandling till kombinationsbehandling på grund av progressiv sjukdom. Efter studiens avslutning fortsatte 11 procent av iniparib-gruppen och 7 procent av enbart cytostatika-gruppen behandlingen.

Rent generellt ser responsen bättre ut i kombinationsgruppen än i gruppen med enbart cytostatika (tabell 10).

Tabell 10. Sammanfattning av effekt hos "avsikt att behandla"- populationen.

Typ av respons	Cytostatika + iniparib (n=61) %	Enbart cytostatika (n=62) %
Fullständig respons	3	2
Delvis respons	49	31
Stabil sjukdom, Varav minst 6 månader	18 3	21 2
Progressiv sjukdom	16	29
Inte utvärderbar*	13	18

*Inte utvärderbar pga. inte genomgått åtminstone en behandlingscykel samt inte genomgått utvärdering av tumörstorlek vid studiens början och efter avslutning.

De vanligast förekommande biverkningarna av minst grad tre var i båda grupperna neutropeni, trombocytopeni och utmattning eller trötthet.

4.8 The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial (2013) [23]

Den här tvådelade, fas 1, doseskaleringsstudien som genomfördes på två olika centra i USA och i Storbritannien, undersökte säkerheten, tolererbarheten, maximal tolererad dos, farmakokinetik och farmakodynamik samt preliminär antitumöraktivitet av niraparib bland patienter med avancerade fasta tumörer.

4.8.1 Patienter

Lämpliga patienter krävdes vara minst arton år, hade en förväntad livslängd på minst tolv veckor, en adekvat hematologisk-, njur- och leverfunktion, hade avslutat cancerbehandling/strålbehandling minst fyra veckor innan, inte var mottaglig för standardetablerade grundbehandlingar. Patienterna bedömdes ha BRCA 1/2 mutation efter tidigare bekräftelse. Totalt 60 deltagare uppdelade i kohorter bestående av tre till sex patienter.

4.8.2 Procedur

Deltagarna bestod av 60 patienter som delades upp i kohorter bestående av tre till sex patienter. Varje kohort fick, under 21-dagarscykler, en begynnisdos på 30 mg dagligen som sedan ökade med 100 procent fram till 50 procent PARP-inhibition registrerades i celler. Dosökning skedde sedan med 40 % eller mindre. Under dag 21-28 avbröts behandling för att definiera halveringstiden. Om en patient upplevde dosbegränsningstoxicitet under första cykeln så avbröts behandlingen och patienten uteslöts ur studien samtidigt som studien utökades med sex personer. Om två av sex patienter upplevde samma sak så upphörde dosökningen. Om samma sak upplevdes efter första cykeln kunde en behandlingspaus upp till två veckor tas fram till förbättring alternativt sänkning av dosen.

Alla deltagare som hade tagit åtminstone en dos av niraparib inkluderades i säkerhetsanalysen, även de patienter som hade slutfört åtminstone en röntgenundersökning eller hoppat av på grund av sjukdomsprogression inkluderades i responsanalysen.

4.8.3 Resultat

Totalt tolv deltagare hade bröstcancer varav fyra bar på BRCA-mutationer. Hälften av dessa mutationsbärare gav delvis respons (95 procent konfidensintervall) vid 150 mg och 210 mg dagligen i 132 respektive 133 dagar.

De flesta biverkningarna av minst grad tre var vid 300 mg. De vanligaste var trombocytopeni som förekom vid dosnivåerna 210, 290, 300 och 400 mg (tabell 11).

Tabell 11. Biverkningar vid de olika dosnivåerna.

Biverkningar	60 mg (n=7)	80 mg (n=6)	150 mg (n=6)	210 mg (n=6)	290 mg (n=5)	300 mg (n=50)	400 mg (n=6)
Anemi	1	1	1	1		6	1
Trombocytopeni				3	1	7	3
Neutropeni						3	1
Lymfopeni						1	1
Kräkning						1	
Utmattning				1		3	

4.9 A Phase I Study of Veliparib in Combination with Metronomic Cyclophosphamide in Adults with Refractory Solid Tumors and Lymphomas (2012) [24]

Denna studie var en fas-I, öppen, icke-placebokontrollerad doseskaleringsstudie som gick ut på att kombinera PARP-inhibitorn veliparib med cytostatikan cyklofosfamid bland patienter med metastatisk fasta tumörer eller lymfkörtelcancer.

4.9.1 Patienter

Inkluderingskriterierna var att ha metastatisk fast tumör eller lågvärdig lymfkörtelcancer, ha adekvat lever-, njur- och benmärgsfunktion, vara arton år eller äldre, ha gått minst fyra veckor sedan tidigare eventuella cancerterapi. Att vara BRCA-mutationsbärare krävdes inte.

4.9.2 Studiedesign

Cyklofosfamid dosen startades med 50 mg dagligen i 21-dagarscykler och veliparib 20 mg i sju, fjorton eller 21 dagar, beroende på dosnivå. När alla deltagare i kohort ett hade klarat av första cykeln, kunde nästa kohort med högre dosnivå inledas. Deltagare inom en kohort kunde också höja dosen, men då var tre personer tvungna att klara av dosnivån utan grad två biverkningar. Utvärdering av tumörer skedde vid studiens början och varannan cykel för att uppskatta tumörrespons med hjälp av RECIST. Biverkningar graderades i enlighet med CTCAE. (Ej statistiskt underbyggd).

4.9.3 Resultat

Av de 35 deltagande patienterna hade tolv personer någon form av bröstcancer. En patient med TNBC och BRCA-positiv fick delvis respons vid dosnivå sju (veliparib 60 mg x 21 dagar och cyklofosfamid 50 mg i 21 dagar), och vid samma dosnivå fick en bröstcancerpatient, som var BRCA-positiv, stabil sjukdom. Vid dosnivå fem fick en bröstcancerpatient (med okänd BRCA-status) delvis respons och en annan patient (manlig) med positiv BRCA-status gav stabil sjukdom (tabell 12).

Tabell 12. Respons av veliparib + cytostatika bland bröstcancerpatienter samt antal cykler som genomgåtts.

Form av respons och histologi	Dosnivå	Totalt antal cykler
<i>Delvis respons</i>		
BRCA2 ⁺ TNBC	7 (veliparib 60 mg x 1 + cyklofosfamid 50 mg x 1)	8
Bröstcancer	5 (veliparib 40 mg x 1 + cyklofosfamid 100 mg x 1)	4

<i>Stabil sjukdom i 6 cykler</i>		
BRCA2 ⁺ bröstcancer (man)	5 (veliparib 40 mg x 1 + cyklofosfamid 100 mg x 1)	15
BRCA ⁺ bröstcancer	7 (veliparib 60 mg x 1 + cyklofosfamid 50 mg x 1)	6

Biverkningar av grad tre eller högre var inte speciellt vanligt förekommande. Den vanligaste var lymfopeni med upp till sju procent bland deltagarna som hade fått dosnivån veliparib 60 mg dagligen och cyklofosfamid 50 mg dagligen i 21 dagar. Resterande oönskade effekter av grad tre eller högre förekom sällan.

5. Sammanfattning av de analyserade studierna

Nedan följer en sammanfattande tabell på alla valda studier (tabell 13). Den inkluderar typ av terapi som undersöktes, om patienterna hade en BRCA-mutation, antal deltagare, utvärderingsmått, den eventuellt dagliga dosen samt effekt och biverkningar.

Tabell 13. Sammanfattning av alla valda studier.

Artikel	Typ av terapi	BRCA mutation ^a	Utvärderingsmått		Daglig dos (mg)	Antal deltagare	Effekt	Biverkningar grad ≥ 3
			RECIST	CTCAE				
1	olaparib + cediranib	Ja	Ja	Ja	initialt cediranib 2*20 olaparib 2*100	8	Stabil sjukdom: 50 %, varav 33 % i minst 24 veckor.	Utmattning (93 %), diarré (86 %), illamående (57 %) och hypertension (46 %).
2	olaparib	Ja	Ja	Ja	2*400	26	Stabil eller progressiv sjukdom	Illamående (62 %)
3	olaparib	Ja	Ja	Ja	2*400 eller 2*100	27	Stabil sjukdom (44 %) i båda grupperna	Illamående (15 %) vid 400 mg
4	olaparib	Ja	Ja	Ja	2*10 upp till 2*200	9	Delvis/fullständig respons (10 %), stabil sjukdom (10 %)	Illamående (32 %), utmattning (30 %), kräkning (20 %)
5	Olaparib + paclitaxel	Nej	Ja	Ja	Initialt olaparib 2*200 paclitaxel 90 mg/m ²	19	Delvis respons (33 %) och (40 %) i vardera kohort	Kohort ett neutropeni (44 %), anemi (22 %). Kohort två neutropeni (20 %), utmattning (10 %)
6	olaparib	Nej	Ja	Ja	Initialt 2*100 upp till 2*400	4	Delvis respons (25 %)	Enstaka fall av anemi och ökning av ALAT
7	gemcitabine + carboplatin + iniparib	Nej	Ja	Ja	iniparib fyra mg/kg	123	Delvis respons: cytostatika (31 %), cytostatika + iniparib (49 %)	Neutropeni komb. (67 %) och mono. (63 %). Trombocytopeni komb. (37 %) och mono. (27 %)
8	niraparib	Nej	Ja	Ja	30 och uppåt	12	Delvis respons (17 %)	Trombocytopeni (50 %)
9	Veliparib + cytostatikan cyklofosfamid	Nej	Ja	Ja	Initialt veliparib 20 ^b	12	Delvis respons (17 %)	Lymfopeni (17 %)

^a Ja om majoriteten av de undersökta patienterna hade en BRCA-mutation.

^b Veliparib-dosen gavs inte varje dag.

Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var att sammanställa PARP- inhibitorernas effekt på tumörer bland patienter med bröstcancer i kliniska studier. Detta gjordes genom att ha några frågeställningar som utgångspunkt.

Genomförande av detta arbete har skett med hjälp av en litteraturstudie som metod för att undersöka problemen genom att ta reda på vad tidigare forskning har visat i publicerade källor.

För att svara på frågan om vilken effekt PARP-inhibitorn olaparib har på tumörer bland bröstcancerpatienter (som monoterapi), så är artiklarna 4.2 [17], 4.3 [18], 4.4 [19] och 4.6 [21] relevanta. Resultaten visade på stabil sjukdom 25 % respektive 38 % bland BRCA 1/2-mutationsbärare. Hos icke BRCA-mutationsbärare visade 13 % på stabil sjukdom och 80 % visade på progressiv sjukdom [17]. Ingen i denna studie visade på delvis respons till skillnad från [18] som gav 44 % respektive 22 % bland BRCA1/2 bärarna vid dosen 400 mg * 2. Studie [19] gav 11 % (BRCA1/2 bärare) av bröstcancerpatienterna fullständig eller delvis respons och 25 % (med familjehistoria av bröstcancer) i studie [21] gav delvis respons.

Artikel [18], som studerade olaparibs effekt bland bröstcancerpatienter med kända BRCA-mutationer i två kohorter med 100 mg två gånger dagligen och 400 mg två gånger dagligen vardera, gav resultatet bättre respons i 400 mg kohorten, speciellt vad gäller delvis respons och stabil sjukdom jämfört med 100 mg kohorten. En möjlig tolkning av detta är att ju högre dosen med olaparib är desto bättre resultat (dock högst 400 mg två gånger dagligen på grund av biverkningar).

I jämförelse med studie [17] så är resultaten lite annorlunda då deltagarna i den studien har fått lite sämre resultat vid samma dosering (400 mg två gånger dagligen), troligtvis på grund av att antalet patienter var färre (studien avsåg inte enbart patienter med bröstcancer utan andra former förekom i studien).

I studie [19] ingår det ganska få bröstcancerpatienter, vilket har gjort att författarna lägger mer fokus på de andra cancertyperna än bröstcancerpatienterna. Det framgår till exempel inte vilken respons BRCA-mutationsbärare alternativt icke BRCA-mutationsbärare fick eller vid vilken dos. Det enda som framgår är att tre bröstcancerpatienter med BRCA-mutationer administrerades med 200 mg två gånger dagligen, men huruvida de fick någon respons eller inte är oklart. Det är dock tydligt att fem bröstcancerpatienter fick någon form av respons (av totalt nio), vilket är mer än hälften.

I studie [21] var patienterna inte BRCA-mutationsbärare, vilket kan förklara varför ingen fick en fullständig respons. En patient som däremot hade en familjär historia av ärftlig cancer fick delvis respons. Vad för slags ärftlighet är inte tydligt, men mest troligt handlar det om BRCA-mutation med tanke på responsen. Här hade det behövts utförda studier bland bröstcancerpatienter med BRCA-mutationer.

Har PARP-inhibitorer bäst respons på tumörer i mono- eller kombinationsterapi bland patienter med bröstcancer, eller föreligger det inte någon skillnad? Till denna fråga går studierna 4.1 [16], 4.5 [20], 4.7 [22] och 4.9 [24] att utgå från. Resultaten visar varken fullständig eller delvis respons med kombinationsterapi bestående av olaparib och cediranib, utan "endast" stabil sjukdom med 100 % respektive 50 % i två doskohorter vardera [16]. Delvis respons visades i 33 % respektive 40 % i de båda kohorten [20]. I studie [22], som var uppdelat i två kohorter där ena enbart fick cytostatika och den andra kombinerade med iniparib, visade resultatet att det var mer fördelaktigt att

kombinera. Exempelvis gav 49 % delvis respons i kombinationsgruppen och 31 % i enbart cytostatika-gruppen. Resultaten i studie [24] visade delvis respons i 17 % av bröstcancerpatienterna.

Det var osäkert om cediranib [16] bidrog med någon nytta till minskning av tumörer, däremot kan det tänkas att den bidrog till stabil sjukdom då den hindrar bildning av nya blodkärl till tumörer och därmed inga metastaser. Det framgick dock inte vilken dos de två patienterna som hade stabil sjukdom i minst 24 veckor hade, och inte heller om de som faktiskt gav någon form av resultat var BRCA-bärare eller inte. Vad gäller biverkningarna så framgick det inte vilka biverkningar som tillhörde vilken behandling eller om de förstärkte varandra.

I resultaten framgår att paclitaxel-studien lyckades bättre än cediranib-studien vad gäller respons på tumörer bland bröstcancerpatienterna i den kohorten med profylaktisk behandling (kohort två). Detta beror troligtvis på att dels så hade de färre biverkningar på grund av profylaktisk behandling och därmed färre avhopp från studien. Sen hade de fler deltagare som ger ett mer rakt resultat. Det framgår inte i paclitaxel-studien om deltagarna bar på BRCA-mutationer eller inte, men resultatet kan ha berott på att cytostatika var inblandat, vilket inte var fallet i cediranib-studien.

Upplägget av studierna [16], [20], [22] och [24] skiljer sig från varandra då studie [16] kombinerade de olika medlen i varje kohort fast med olika dosnivåer med 100 mg två gånger dagligen som lägsta olaparib-dos som höjdes upp till 400 mg två gånger dagligen. Studie [20] hade kombinerat båda behandlingarna och delade upp i två kohorter där ena kohorten fick profylaktisk behandling. Efter 6-10 cykler gavs endast PARP-inhibitor som monoterapi (som dessutom hade dubblats upp till 400 mg*2). Studie [22] delade upp två kohorter där ena fick endast cytostatika och andra fick en kombination av cytostatika och PARP-inhibitor. Behandlingarna gavs dessutom inte varje dag utan under dag ett, fyra, åtta och elva och patienter kunde hoppa över till kombinationsbehandlingen vid sjukdomsprogression. I studie [24] delades patienter i småkohorter med ett fåtal i varje och en viss dosnivå i varje kohort. Dosen höjdes inte inom kohorten. Här gavs inte PARP-inhibitorn hela cykeln utan ett visst antal dagar beroende på dosnivå och antalet deltagare med bröstcancer var rätt få, vilket gör det svårt att uttala sig om resultaten som en generalisering för den totala populationen. Dessutom vet vi inte hur många i varje kohort som var bröstcancerpatienter i de kohorterna som visade någon form av respons. Detta till skillnad från studien som kombinerade iniparib med cytostatika [22], där fler patienter inkluderades och där mer respons gavs i kombinationskohorten (cytostatika och iniparib).

Förutom olaparib, vilka andra PARP-inhibitorer har testats mot bröstcancer och hur har deras respons på tumörer varit? Andra PARP-inhibitorer än olaparib som testats på bröstcancerpatienter är niraparib [23], veliparib [24] och iniparib [22]. Veliparib och iniparib testades som kombinationsbehandlingar tillsammans med cytostatika, vilket gör det svårt att jämföra deras effekter på tumörer med tanke på att vi inte kan veta säkert om responsen är tack vare cytostatika eller PARP-inhibitorn. Men i studien med iniparib delades de upp i kohorter där ena fick endast cytostatika och den andra fick cytostatika kombinerat med iniparib. Resultatet visade en 18 % ökning när det kombinerades med iniparib vad gäller delvis respons, dock inga signifikanta skillnader vad gäller fullständiga responser eller stabila sjukdomar.

I studien med niraparib framgår det inte vilken respons alla bröstcancerpatienter (totalt tolv) får på grund av att de har lagt mer fokus på de andra cancerformerna som var större i antal. Det går att utläsa att två av fyra BRCA-mutationsbärare gav delvis respons (95 % konfidensintervall), vilket mest troligt var den bästa responsen bland bröstcancerpatienterna, men det skulle vara intressant om de hade angett om de andra hade fått stabil- eller progressiv sjukdom och i vilken andel.

Hur vanligt förekommande är biverkningar av minst grad 3 med olaparib och andra PARP-inhibitorer mot bröstcancer? Biverkningar av minst grad tre är något som har förekommit i alla studierna. I de studier som inkluderar andra cancerformer så gäller biverkningarna för alla formerna. Det går därmed inte att veta säkert om bröstcancerpatienter överhuvudtaget får en viss typ av grad 3 biverkning. Om fokus endast läggs på monoterapistudierna ser vi att de vanligaste är minskad antal blodkroppar (lymfopeni, trombocytopeni och neutropeni) följt av utmattning, illamående och anemi. Bland kombinationsbehandlingarna så kan biverkningarna ha berott på antingen PARP-inhibitorn, medlet som den kombinerades med eller en synergisk effekt av båda. Även här var de vanligaste biverkningarna av minst grad tre minskad antal blodkroppar, utmattning och, beroende på kombinationsmedlet, diarré, hypertension och anemi.

Har olaparib, eller någon annan PARP-inhibitor mot bröstcancer, bättre respons bland BRCA1 eller BRCA2? För att svara på denna fråga så är studierna [17] och [18] relevanta för att endast de har undersökt responsen grundat på det. Resultaten varierar dock något mellan studierna. I studie [17] verkar BRCA2 ge bättre svar vid 400 mg två gånger dagligen. Studie [18] visar att, beroende på vilken respons det handlar om, fler med BRCA1 ger bättre svar vid 400 mg, men till exempel fler med BRCA2 gav stabil sjukdom än BRCA1. Troligtvis är studie [18] mer trovärdig då den endast fokuserar på bröstcancerpatienter och har fler antal deltagare. Sen kan det ha varit så att antalet patienter med BRCA1 var fler än BRCA2 eller vice versa, men det är inte något som framgår.

Fungerar PARP-inhibitorer bättre bland BRCA-mutationsbärare än icke BRCA-mutationsbärare när det kommer till olika typer av bröstcancer? Rent generellt har resultaten varit bättre bland mutationsbärare än icke mutationsbärare, vilket är rimligt med tanke på att celler som inte har en defekt i den homologa rekombinationsvägen kan repareras och tumörceller kan i det här fallet överleva (tas upp i inledningen). Men det har visat sig att även icke BRCA-mutationsbärare har fått någon form av respons, till exempel studie [22], där deltagarna inte krävdes ha en BRCA-mutation. Här kombinerades dock PARP-inhibitorn med cytostatika, men resultatet visade ändå ge bättre effekt när vid kombination av dessa snarare än endast cytostatika. I den här studien ingick också patienter med TNBC, vilket är en aggressivare variant av bröstcancer. Detta bör studeras vidare på och utvecklas ännu mer då det finns potential att det har hittats en ny cancerbehandling, inte enbart för mutationsbärare men även icke BRCA-mutationsbärare och aggressivare varianter av cancer.

Förutom de presenterade frågeställningar så går det att konstatera att det inte framgår hur pass följsamma patienterna är i studierna med tanke på att de flesta studierna administrerar PARP-inhibitorn i form av orala kapslar som patienterna själva får ta. Ännu en tanke är att de flesta artiklar inte är statistiskt underbyggda. Detta är en svaghet i studien med tanke på att en generell slutsats inte kan dras för den totala populationen då risken för osäkerhet blir större.

De analyserade originalstudierna hade alla för- och nackdelar när det kommer till upplägg av studierna. Inga valda studier var dubbelblinda eller placebokontrollerade, utan alla var öppna och icke placebokontrollerade studier, vilket kan vara en nackdel med tanke på att det kan ge en snedvriden tolkning av resultaten eftersom både deltagare och bedömare är medvetna om vilken behandling som ges och därmed kan risk för överskattning samt subjektiva förväntanseffekter av resultat förekomma om studien inte är blindad eller placebokontrollerade.

Alla studier som hittades var antingen fas I- eller fas II-studier vilket är begripligt då PARP-inhibitorer fortfarande befinner sig i ett tidigt skede i forskningen och få fas-III är publicerade¹ [25]. Detta innebär att antalet deltagare har varit få, som i sin tur gör att resultaten av studierna kan ge en skev bild eftersom ju fler individer i ett stickprov desto högre styrka i studien och en generell slutsats för hela populationen kan dras. Dessutom minskas standardavvikelsen (SD) ju fler individer som inkluderas.

Såsom det ser ut nu kommer dagens behandling mot bröstcancer att fortsätta bestå av cytostatika, kirurgi och strålbehandling. Förhoppningsvis leder dessa PARP-inhibitorer forskningen framåt och det ska bli spännande att läsa om kommande fas-III studier. Om framgång observeras kommer den individuella cancerbehandlingen att utökas ännu mer eftersom en ”skraddarsydd” behandling kommer kunna erbjudas patienter med ärftlig BRCA-mutation.

Metoden som användes för att nå dessa slutsatser kring bland annat effekt och biverkningar av PARP-inhibitorer var litteratursökning. Fördelar med litteraturstudier är att en person närsomhelst kan planera och utföra studien utan att använda större resurser som är kostnadskrävande då litteraturen går att hitta på bibliotek eller bibliotekens hemsidor. Det finns dessutom mycket material och information att hämta som är publicerade i andra delar av världen än Sverige och det går att begränsa sitt sökande så att önskad information fås, vilket naturligtvis är ännu en fördel.

Nackdelen med litteraturstudier är att det är tidskrävande att söka och samla ihop information för att sedan kritiskt granska och sammanställa alla studier. Dessutom kan önskad litteratur inte alltid finnas tillgängligt eller vara utlånad. Ännu en nackdel med litteraturstudier är att det försvårar ställningstagande om fakta, då källkritik och att välja pålitliga referenser att grunda sitt arbete på krävs.

Pubmed, databasen som användes till denna studie, var en lämplig databas att använda sig av vid denna litteraturstudie. Sökorden som användes var också passande och gav tillräckligt många resultat som var av betydelse. Att hitta lämpliga vägar att avgränsa sökningen kunde ha gjorts på ett effektivare sätt då sammanfattningen var tvungen att läsas igenom för att fatta beslut om inkludering av studie eller inte, men många gånger läses abstractet i vilket fall som helst och det var ändå inget större problem då sökningarna gav relativt få resultat och liknande resultat hade fått om andra avgränsningar hade använts.

Slutsats

Sammanfattningsvis så har PARP-inhibitorn olaparib bra respons på tumörer bland bröstcancerpatienter, men med tanke på att studierna är just fas-I eller fas-II studier med få antal deltagare och att de är upplagda på olika sätt så kan resultaten tolkas olika. Det som skulle behövas är genomförande av större studier med fler deltagare som administreras med höga doser av olaparib bland bröstcancerpatienter med BRCA-mutationer. Att kombinera PARP-inhibitorer med cytostatika eller annan anticancermedel ger bättre respons, inte minst bland icke BRCA-mutationsbärare. Förutom olaparib har andra PARP-inhibitorer studerats hos bland annat bröstcancerpatienter, som iniparib, veliparib och niraparib. Olaparib verkar dock fortsätta vara den med mest potential och med milda biverkningar som förövrigt inte är speciellt vanligt förekommande vid grad 3 eller högre.

¹ O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(34):3840-3847.

Tack

Jag skulle vilja tacka min handledare David Andersson för hans snabba svar och goda råd som lett mitt arbete i rätt riktning.

Referenser

1. Nordén B, Nordlund S. DNA. Nationalencyklopedin. Hämtat från <http://www.ne.se.proxy.ub.umu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/dna>, [citerad 2015-02-19]
2. Malmquist J, Skogh L. Gen. Nationalencyklopedin. Hämtat från <http://www.ne.se.proxy.ub.umu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/gen>, [citerad 2015-02-19]
3. Breast cancer: prevention and control. World health organization. Hämtat från <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>, [citerad 2015-02-19]
4. Dahllöv A. Bröstcancer. 1177.se. Vårdguiden. Hämtat från: <http://www.1177.se/Vasterbotten/Tema/Cancer/Cancerformer-och-fakta/Cancerformer/Brostcancer/#section-7>, [publicerad 2015-01-14, citerad 2015-02-18]
5. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing. Cancer.gov. National cancer institute. Hämtat från: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>, [publicerad 2014-02-22, citerad 2015-02-15].
6. Dahllöv A. Cytostatikabehandling. 1177.se. Vårdguiden. Hämtat från: <http://www.1177.se/Vasterbotten/Tema/Cancer/Under-och-efter-behandling/Behandlingar/Cytostatikabehandling/>, [publicerad 2013-12-04, citerad 2015-02-18]
7. Moegelin I-M. Strålbehandling. 1177.se. Vårdguiden. Hämtat från <http://www.1177.se/Vasterbotten/Tema/Cancer/Under-och-efter-behandling/Behandlingar/Stralbehandling/>, [publicerad 2013-05-08, citerad 2015-02-18]
8. RECIST. Irrecist.com. Parexel International Coporation. <http://www.irrecist.com/recist/>, [uppdaterad 2015, citerad 2015-03-11].
9. Savarese MF D. Common terminology criteria for adverse events. Uptodate.com. Wolters Kluwer health. <http://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events>, [uppdaterad 2015, citerad 2015-03-11].
10. Li M, Yu X. The role of poly(ADP-ribose) in DNA damage response and cancer chemotherapy. *Oncogene*. 2014 Sep 15.
11. Brody L C, Biesecker B B. Breast cancer susceptibility genes. BRCA1 and BRCA2. *Medicine*. 1998; 77 (3): 208-226
12. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer science*. 2004; 95 (11): 866-71.
13. Yelamos J, Farres J, Llacuna L, Ampurdanes C, Martin-Caballero J. PARP-1 and PARP-2: New players in tumour development. *American journal of cancer research*. 2011 Jan 8; 1(3): 328–346.
14. Curtin N J, Szabo C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: Anticancer therapy and beyond. *Molecular aspects of medicine*. 2013 Dec; 34 (6): 1217-1256.
15. Walsh C S. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic oncology*. 2015 Feb.
16. Liu F J, Tolaney M S, Birrer M, Fleming F G, Buss K M, Dahlberg E S et al. A Phase 1 trial of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *European journal of cancer*. 2013 Sep; 49 (14): 2972–2978.
17. Gelmon K A, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K 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. *The lancet oncology*. 2011 Sep; 12 (9): 852 -861.

18. Tutt A, Robson M, Garber J E, Domchek S M, Audeh M W, Weitzel J N 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. *The lancet*. 2010 Jul; 3768 (9737): 235-244.
19. Fong P C, Boss D S, Yap T A, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *The new England journal of medicine*. 2009 Jul; 361 (2): 123-134.
20. Dent R A, Lindeman G J, Clemons M, Wildiers H, Chan A, McCarthy N J. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast cancer research*. 2013 Sep; 15 (5): R88.
21. Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Goto Y, Tanioka M, Shibata T et al. A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer science*. 2012 Mar; 103 (3): 504-509.
22. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J E, Yoffe M, Patt D, Rocha C et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *The new England journal of medicine*. 2011 Jan; 364 (3): 205-214.
23. Sandhu S K, Schelman W R, Wilding G, Moreno V, Baird R D, Miranda S et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *The lancet oncology*. 2013 Aug; 14 (9): 882-892.
24. Kummar S, Ji J, Morgan R, Lenz HJ, Puhalla SL, Belani CP et al. A phase I study of veliparib in combination with metronomic cyclophosphamide in adults with refractory solid tumors and lymphomas. *Clinical cancer research*. 2012 Feb; 18 (6): 1726-1734.
25. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(34): 3840-3847.



Kemiska institutionen
901 87 Umeå, Sweden
Telefon : 090-786 50 00
Texttelefon 090-786 59 00
www.umu.se