

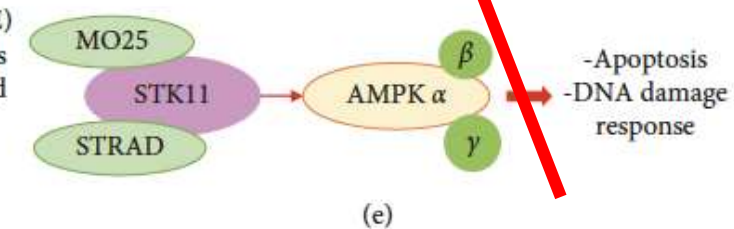
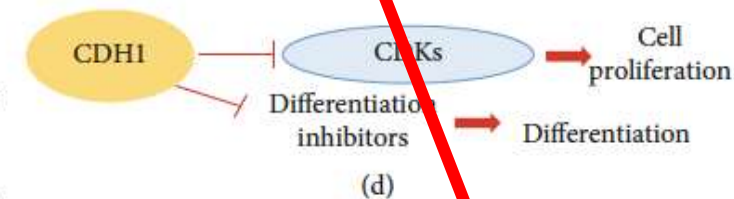
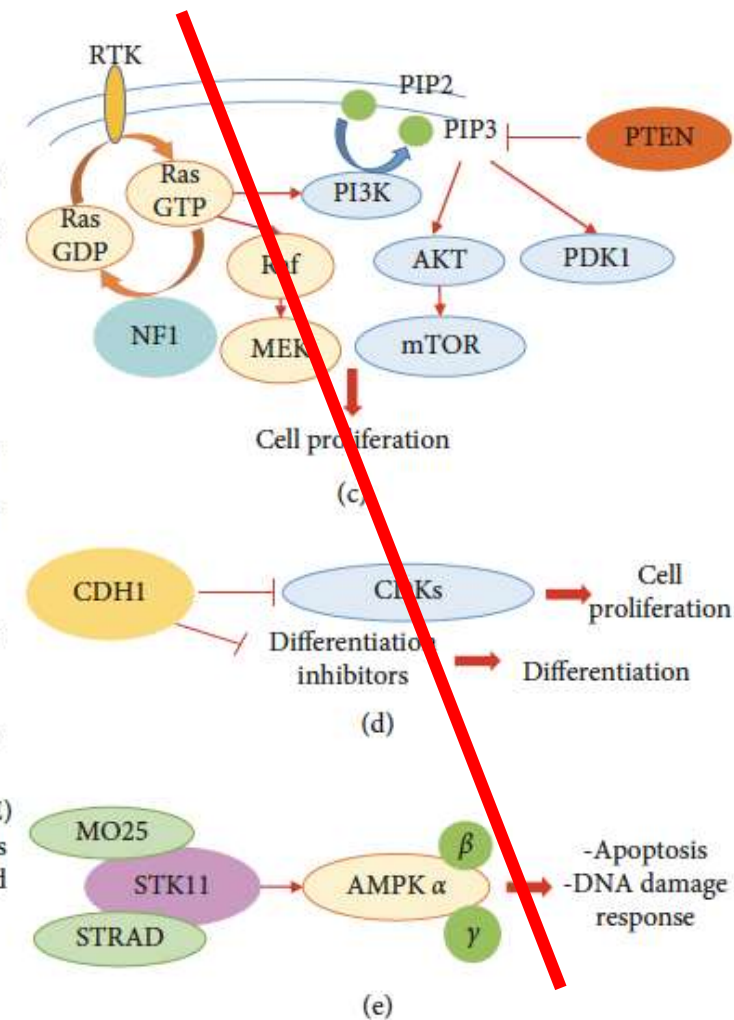
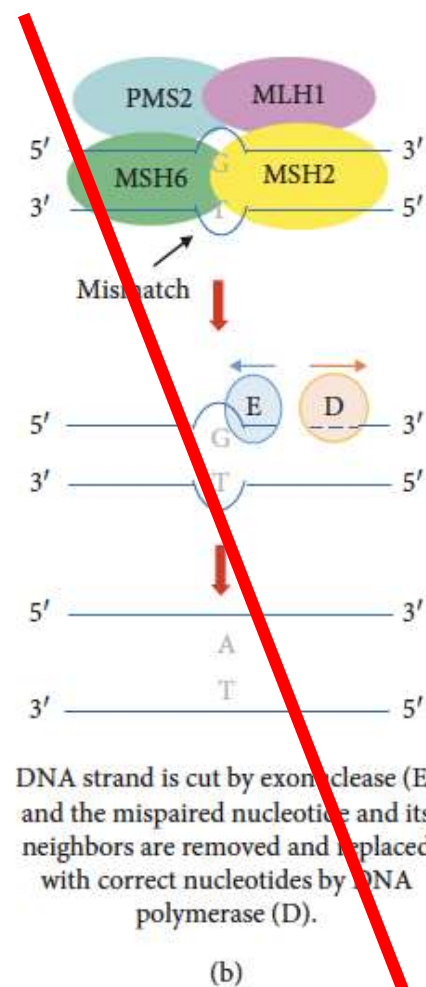
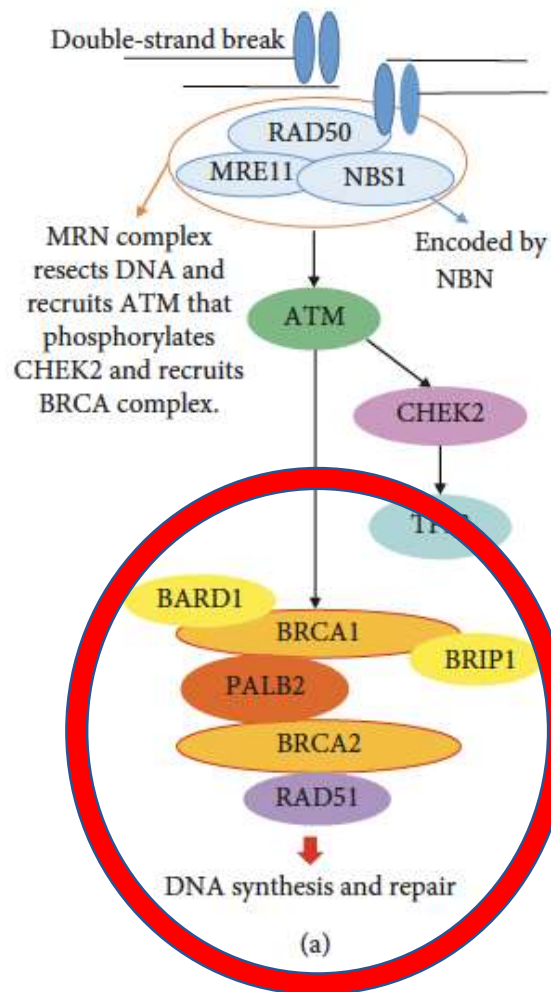
Karcinom ovaria

hereditární aspekty
PARP inhibitory

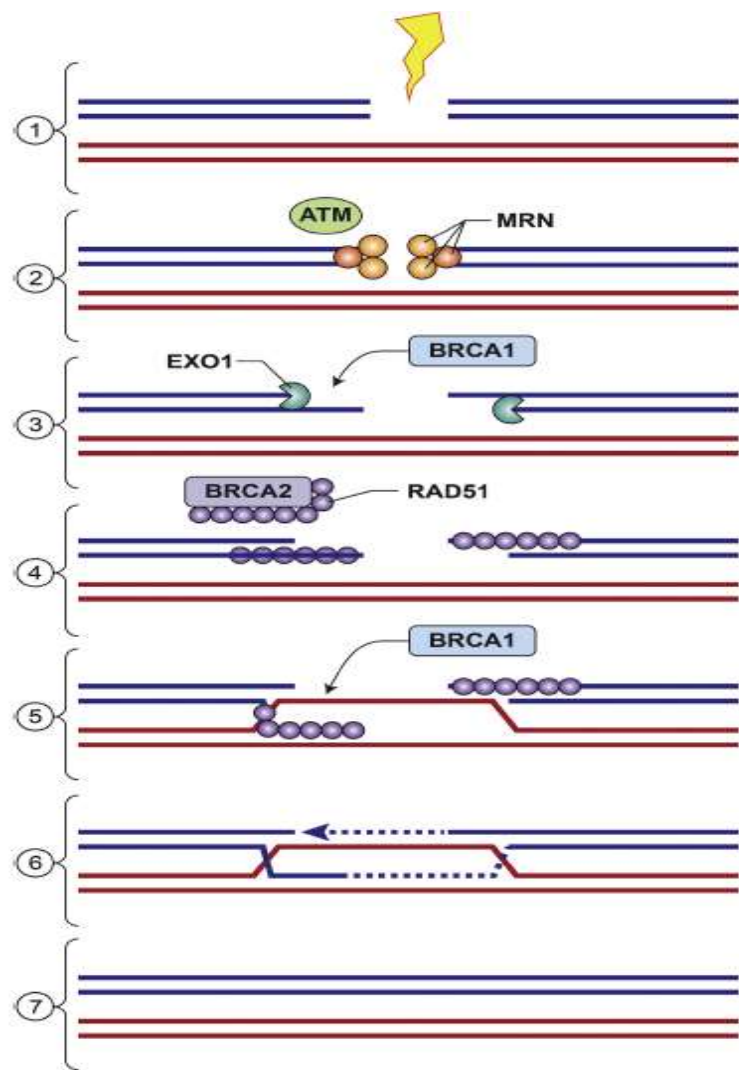
J. Novotný



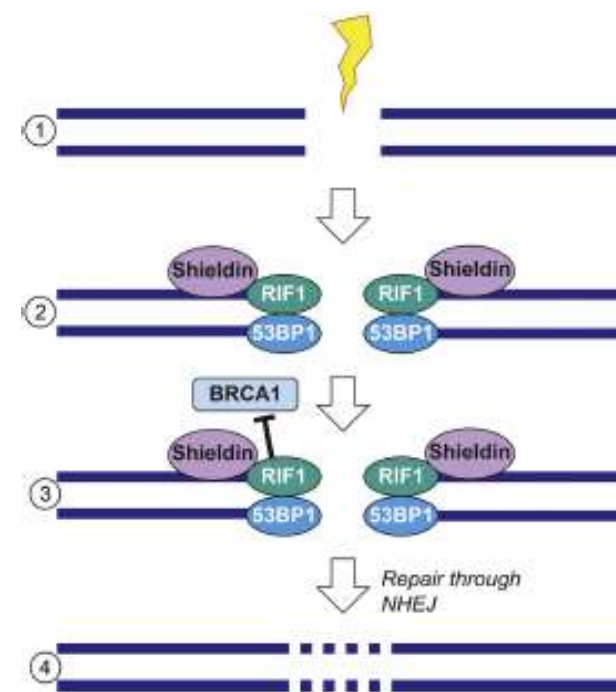
Karcinom vaječníků: genetika



Karcinom vaječníků: genetika



Homologous
recombination repair

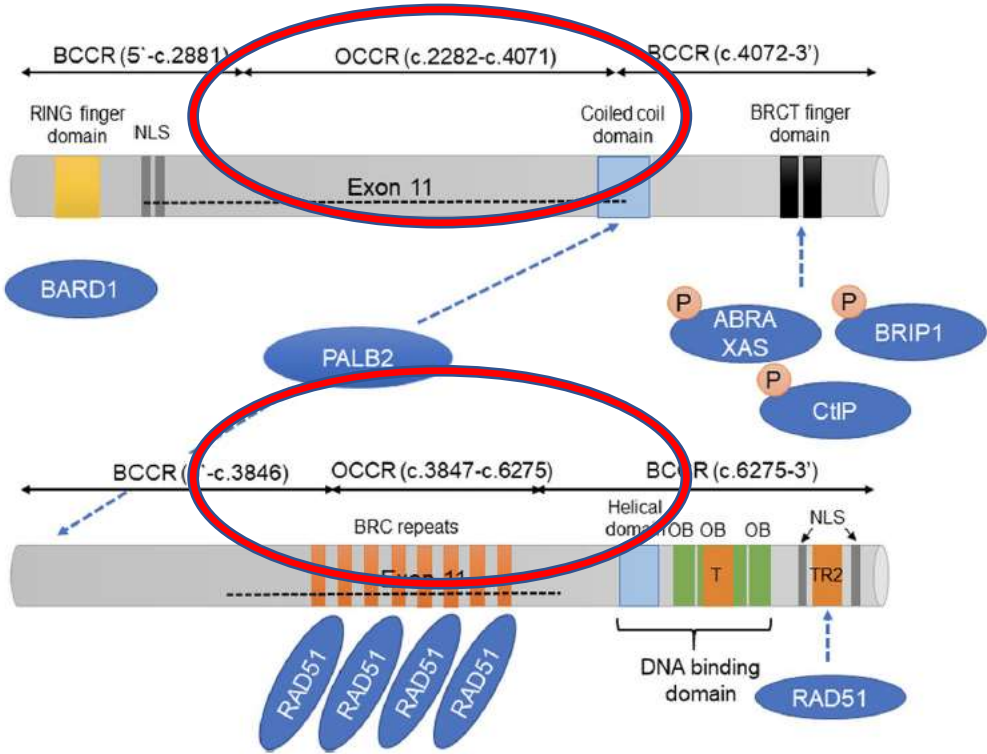


Non homologous end
joining repair

Karcinom vaječníků: genetika

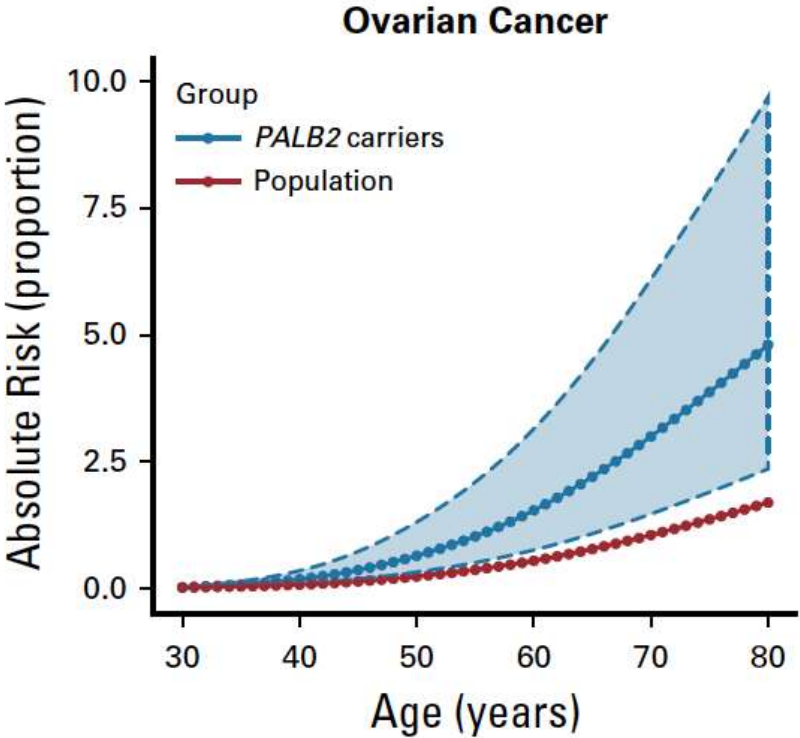
Gen	Podíl z případů C56	Genová penetrace
BRCA1	3,4-4,9%	39-63%
BRCA2	4,7-5,3%	13%-29%

Ovarian cancer	Mavaddat [71]	McLaughlin [73]	Mavaddat [71]	McLaughlin [73]
Histology				
Serous	66%	73.60%	70%	73%
Mucinous	1%	0%	1%	0%
Endometrioid	12%	14.70%	12%	8.90%
Clear cell	1%	0.80%	3%	2.30%
Other	20%	10.90%	13%	15.70%
Grade				
Grade 1	3%	1.60%	6%	0%
Grade 2	20%	15.50%	21%	21.40%
Grade 3	77%	56.60%	73%	52.80%
Unknown	–	26%		25.80%



Karcinom vaječníků: genetika

Gen	Podíl z případů C56	Genová penetrance
<i>PALB2</i>	1%	4,8%



RR	
Karcinom prsu u žen	7,18
Karcinom prsu u mužů	7,34
Karcinom pankreatu	2,37

Karcinom vaječníků: genetika

Gen	Podíl z případů C56	Genová penetrace
<i>ATM</i>	0,5%	2-3%

Radiosenzitivita

Nutno dovyšetřit partnery v případě
zvažování těhotenství

RR

Karcinom prsu u žen 15-40%

Karcinom pankreatu 5-10%

Karcinom vaječníků: genetika

Gen	Podíl z případů C56	Genová penetrace
BRIP1	1%	10%
RAD51C	0,6%	11%
RAD51D	0,4%	13%

RR

RAD51C ca prsu u žen 21%

RAD51D ca prsu u žen 20%

Age (years)	Without considering family history	Mother unaffected at 50, maternal grandmother unaffected at 70	Mother with TOC at 55	Mother and sister with TOC at 50	Mother and maternal grandmother with TOC at 50
RAD51C					
35	0.1 (0-0.2)	0.1 (0-0.1)	0.1 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.3)
40	0.2 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.4)	0.3 (0.2-0.8)	0.6 (0.3-1)	0.4 (0.2-0.9)
45	0.4 (0.2-0.9)	0.4 (0.2-0.9)	0.8 (0.4-2)	2 (0.7-3)	1 (0.5-2)
50	1 (0.6-2)	1 (0.6-2)	2 (1-4)	4 (2-6)	2 (1-4)
55	2 (1-4)	2 (1-3)	4 (3-7)	7 (5-11)	5 (3-8)
60	4 (3-7)	4 (3-7)	9 (6-12)	14 (10-20)	10 (7-15)
65	7 (5-11)	7 (5-11)	14 (9-20)	22 (16-31)	16 (11-23)
70	9 (6-15)	9 (6-14)	17 (11-25)	27 (19-38)	20 (13-29)
75	10 (6-18)	10 (6-18)	19 (12-30)	30 (20-45)	22 (14-35)
80	11 (6-21)	11 (6-21)	20 (12-35)	32 (20-51)	24 (14-40)

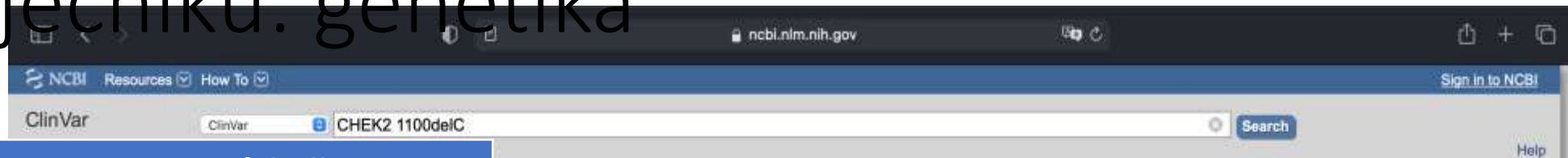
Karcinom vaječníků: genetika

Gen	Podíl z případů C56	Genová penetrace
<i>NBN</i>	0,8%	24%

RR

Karcinom prsu u žen 30%

Karcinom vaječníků: genetika



Alterace třídy	Interpretace výsledku
I	Benigní
II	Pravděpodobně benigní
III	Variants of Unknown Significance
IV	Patogenní
V	

Nereportují se, v péči se nezohledňují!!

Reportují se, ale v péči se NEZOHLEDŇUJÍ!!

Vyžadují pozornost klinika !!

Frameshift (1)
 Missense (6)
 Nonsense (0)
 Splice site (0)
 ncRNA (0)
 Near gene (0)
 UTR (3)
 Variation type
 Deletion (1)
 Duplication (0)
 Indel (0)
 Insertion (0)
 Single nucleotide (6)
 Variant length
 Less than 51 bp (7)
 Between 51 and 1000 bp (0)
 Between 1 and 50 kb (0)
 Between 50 and 500 kb (0)
 Between 500 kb and 1 Mb (0)
 Between 1 and 5 Mb (0)
 Greater than 5 Mb (0)
 Review status
 Practice guideline (0)
 Expert panel (0)

Variation Location	Gene(s)	Protein change	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)	Review status	Accession
1. NM_007194.4(CHEK2):c.1216C>T (p.Arg406Cys) GRCh37: Chr22:29091741 GRCh38: Chr22:28695753	CHEK2	R406C, R185C, R339C, R377C, R449C	none provided, Familial cancer of breast, not provided, Hereditary cancer-predisposing syndrome, not specified, Malignant tumor of breast, Li-Fraumeni syndrome 2, Malignant tumor of prostate, Osteosarcoma, Familial cancer of breast	Conflicting interpretations of pathogenicity (Feb 25, 2021)	criteria provided, conflicting interpretations	VCV000142533
2. NM_007194.4(CHEK2):c.1169A>G (p.Tyr390Ser) GRCh37: Chr22:29091788 GRCh38: Chr22:28695800	CHEK2	Y390S, Y433S, Y323S, Y361S, Y169S	Hereditary cancer-predisposing syndrome, Premature ovarian failure, Familial cancer of breast, not provided, Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Malignant tumor of breast	Conflicting interpretations of pathogenicity (Jul 8, 2021)	criteria provided, conflicting interpretations	VCV000141818
NM_007194.4(CHEK2):c.1100del (p.T	CHEK2	T146fs, T338fs, T410fs	Prostate cancer.	Conflicting interpretations of	criteria provided, conflicting	VCV000128042

Karcinom vaječníků: genetika souhrn

1. Hereditární OVCA vzniká nejčastěji na podkladě HRD
2. Podíl nemocných s hereditárním OVCA činí přibližně 20%
3. Pozor na posuzování penetrace u genů *BRCA1/2*
4. Mutace v genu *CHEK2* nemají žádný vztah k OVCA
5. V péči o ženy se změny class III – Variants of Unknown Significance – nezohledňují
6. **Genetické testování je indikováno u všech žen** s OVCA a peritoneálním karcinomem s ohledem na potenciální užití PARPi

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

- Mechanismus účinku

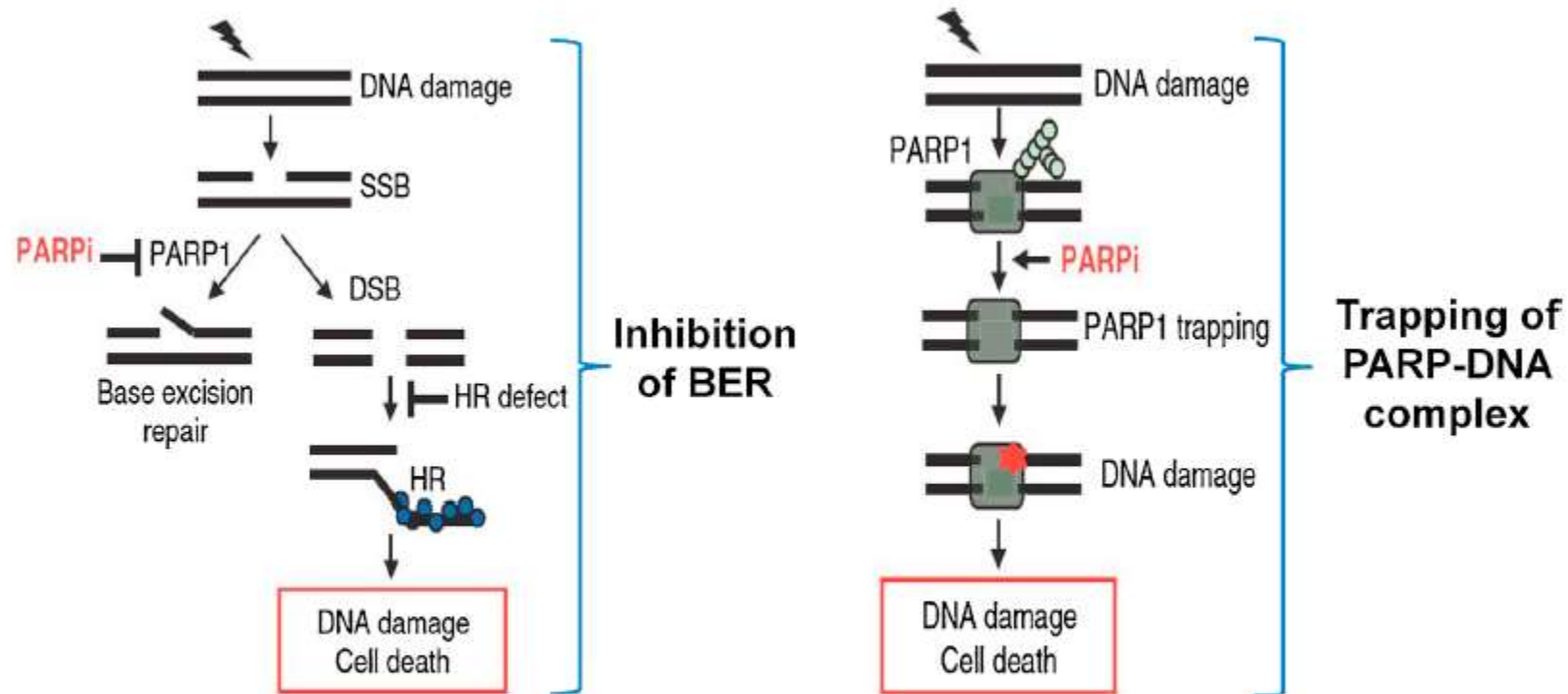
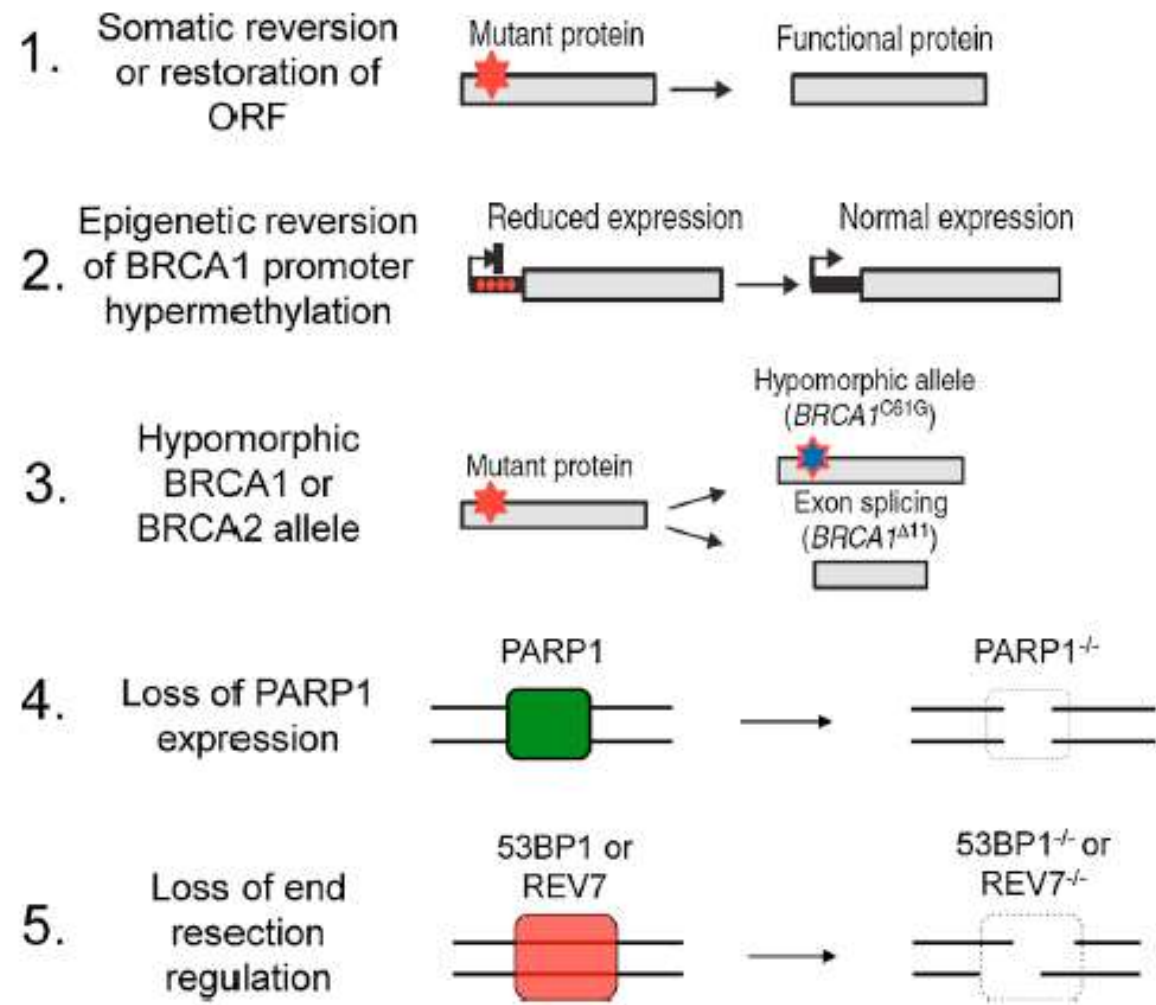


Fig. 1. Mechanism of action of PARP inhibitors.

PARP Inhibitors can kill HR deficient tumor cells by multiple mechanisms. The inhibitors can kill cells by the mechanisms of synthetic lethality (left) or by the mechanism of PARP trapping (right). Other mechanisms (not shown) include the enhancement of NHEJ by PARP inhibitors and the inhibition of Alt-EJ. See text for details.

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

- Mechanismus rezistence



6. PARP1 mutace 1771C>T

Fig. 2. Multiple mechanisms of PARP inhibitor resistance.

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

- Možnosti překonání rezistence

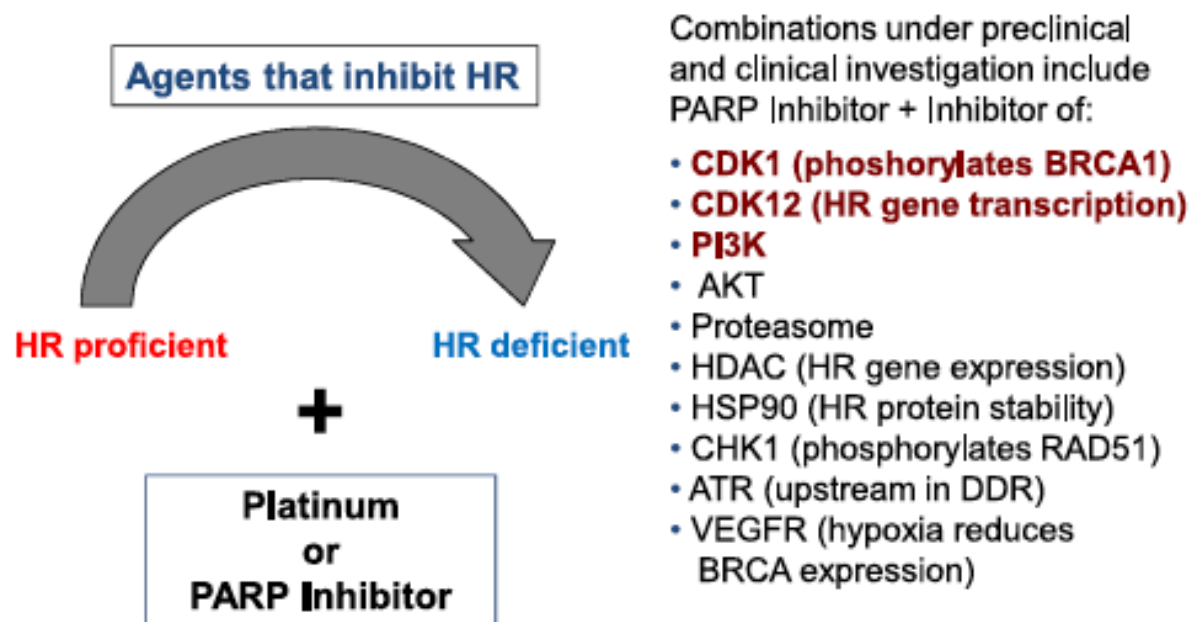


Fig. 3. The use of PARP inhibitor combinations for the treatment of homologous recombination proficient tumors.

The inhibitors listed on the right are known to disrupt HR repair in cancer cell lines and may synergize with PARP inhibitors or platinum in clinical trials.

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

- Prediktory před léčbou

Cíl: Test deficitu homologního reparačního systému

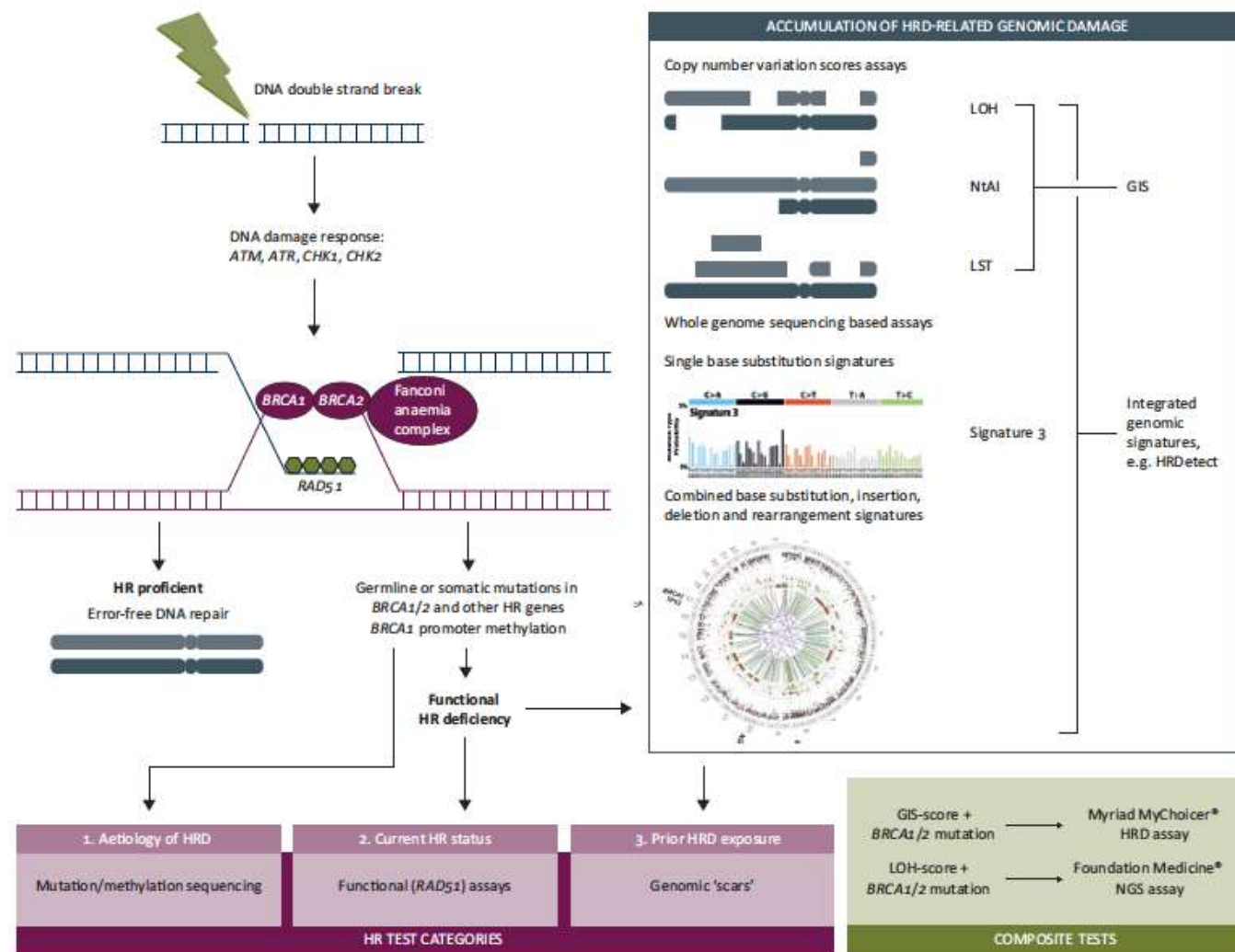
Hereditární mutace v genech *BRCA1/2*

Somatické mutace v genech *BRCA1/2*

Multigenový panel

Analýza fragmentované DNA

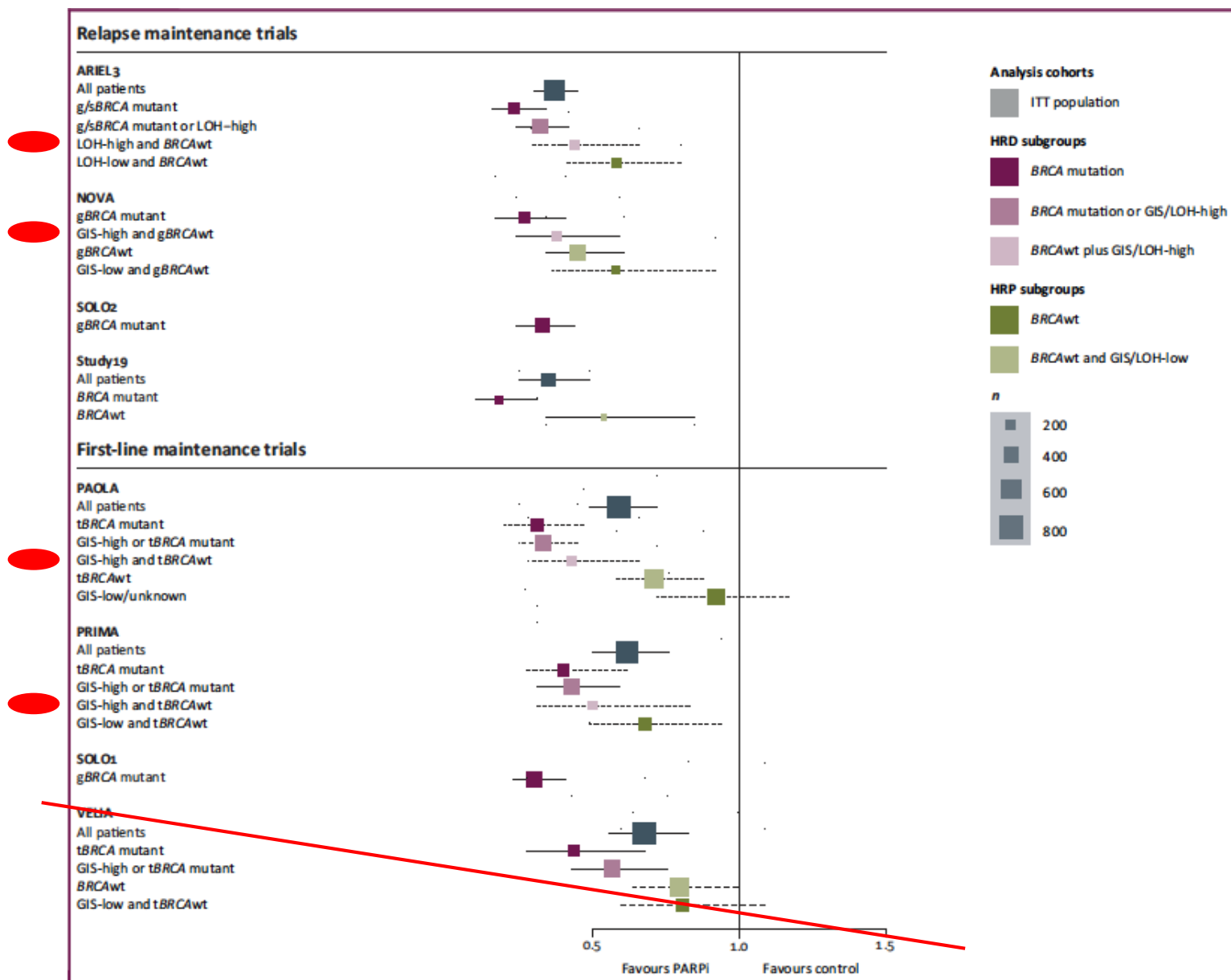
RAD51C foci



Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

- Prediktory před léčbou

Nemocné s GIS-high *BRCAwt* odpovídají přibližně stejně dobře jako *BRCAmut* pacientky



Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Mutace BRCA1/2 v nádorové tkáni

HRD v nádorové tkáni

Hereditární vyšetření

Léčba PARP inhibitory

Péče o rodinné příslušníky

Prediktory před léčbou

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Klinické studie: první linie léčby / udržovací léčba první remise

Přípravek a design	Dávkování	No
SOLO1 olaparib tbl placebo	2x 300 mg / d -	260 131
PAOLA-1 olaparib tbl + beva 15x placebo + beva 15x	2x 600 mg / d + 15 mg/ kg a 3 týdny 15 / kg a 3 týdny	535 269
PRIMA niraparib placebo	1x (200 mg) 300 mg / d -	487 246
VELIA CP veliparib i/m CP veliparib m CP	C: AUC6 + P:175 mg/m ² + veliparib 2x 300 (400) mg C: AUC6 + P:175 mg/m ² + veliparib 2x 400 mg C: AUC6 + P:175 mg/m ²	382 383 375

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Klinické studie: první linie léčby / udržovací léčba první remise

	olaparib	niraparib
	SOLO1	PRIMA
CR	82	69
PR	18	31
serozní	95	95
endometroidní	3	2
smíšený	2	
neurčený		3
stádium III	85	65
stádium IV	15	34

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Klinické studie: první linie léčby / udržovací léčba první remise

Přípravek a design		Medián PFS (M)			
SOLO1 olaparib tbl placebo	HR gBRCAmut				
	0,3 56,0 13,8				
PAOLA-1 olaparib tbl + beva 15x placebo + beva 15x	HR tBRCAmut	HR GISH / tBRCAmut	HR GISH / tBRCAwt	HR tBRCAwt	
	0,31 37,2 21,7	0,33 37,2 17,7	0,43 28,1 16,6	0,71 18,9 16,0	
PRIMA niraparib placebo	HR tBRCAmut	HR GISH / tBRCAmut	HR GISH / tBRCAwt	HR GIS/ + tBRCAwt	
	0,4 22,1 10,9	0,43 21,9 10,4	0,5 19,6 8,2	0,68 8,1 5,4	
VELIA CP veliparib i/m CP veliparib m CP	HR tBRCAmut	HR GISH / tBRCAmut	HR BRCAwt	HR GIS/ + tBRCAwt	
	0,44 34,7	0,57 31,9	18,2	15,0	
	21,1	18,1	14,5	12,9	
	22,0	20,5	15,1	11,5	

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Klinické studie: 2+ linie léčby / udržovací léčba 2+ remise

Přípravek a design	Dávkování	No
Study 19 olaparib cps placebo	2x 400 mg / d -	136 129
SOLO2 olaparib tbl placebo	2x 300 mg / d -	196 99
ARIEL3 rucaparib placebo	2x 600 mg / d -	375 189
NOVA niraparib placebo	1x 300 mg / d -	372 181

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Klinické studie: 2+ linie léčby / udržovací léčba 2+ remise

	olaparib	niraparib
	SOLO2	NOVA
CR	46	51
PR	54	49
serozní	93	NA
endometroidní	5	NA
smíšený	2	NA
neurčený	1	NA
Pt free 6-12 M	40	39
Pt free 12+ M	60	61
2 linie	56	60
3+ linie	44	39

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Klinické studie: 2+ linie léčby / udržovací léčba 2+ remise

Přípravek a design	Medián PFS (M)			
Study 19 olaparib cps placebo	HR gBRCAmut 0,18 11,2 4,3		HR gBRCAwt 0,54 7,4 5,5	
SOLO2 olaparib tbl placebo	HR gBRCAmut 0,33 19,1 5,5			
ARIEL3 rucaparib placebo	HR tBRCAmut 0,56 26,8 18,3	HR LOHh / tBRCAmut 0,32 13,6 5,4	HR LOHh / tBRCAwt 0,44 9,7 5,4	HR LOH/ + tBRCAwt 0,58 6,7 5,4
NOVA niraparib placebo	HR gBRCAmut 0,27 21,0 5,5	HR GISh + gBRCAwt 0,38 12,9 3,8	HR gBRCAwt 0,45 9,3 3,9	HR GIS/ + gBRCAwt 0,58 6,9 3,8

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Nežádoucí účinky

Podíl pacientů předčasně ukončujících léčbu 10-15%

Toxicita GIII /IV:

hematologická (anemie, trombocytopenie, leukopenie)

únava, bolesti hlavy

nauzea, zvracení, zácpa, elevace transamináz

fotosenzitivita

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Nežádoucí účinky

	olaparib		niraparib	
Nežádoucí účinky GIII / IV	PAOLA-1	SOLO-2	PRIMA	NOVA
leukopenie	2	4	NA	5
neutropenie	6	8	13	20
trombocytopenie	2	3	29	29
anémie	17	21	31	25
únava	5	6	2	8
nauzea	2	3	1	3
zvracení	1	3	1	2
průjem	2	1	NA	0,3
MDS	1	1	0,2	1,4

Karcinom vaječníků: PARP inhibitory

Indikace ČR

Lynparza

V monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* HG epitelovým karcinomem ovarií stadií FIGO III-IV, který vykazuje CR/PR na Pt-based CHT 1. linie.

V kombinaci s bevacizumabem jako udržovací léčba dospělých pacientek s pokročilým HG epitelovým karcinomem ovarií stádia FIGO III a IV, který vykazuje CR/PR na Pt-based CHT 1. linie s bevacizumabem a který má průkaz poruchy HRD (definovaným buď mutací *BRCA1/2* genů nebo

Zejula

U nemocných s epitelovým karcinomem ovarií stádia FIGO III a IV, který vykazuje CR/PR na Pt-based chemoterapii, napříč liniemi.

Závěr

PARP inhibitory jsou účinnou udržovací léčbou:

- ve všech liniích léčby u platina senzitivního onemocnění
- napříč genetickým spektrem, nicméně
- jsou účinnější u pacientek s tumory s deficitním homologním repairem
- mají srovnatelnou účinnost a lze je používat (odborně) zaměnitelně
- mají příznivý profil toxicity
- signifikantně oddalují potřebu další chemoterapie
- nicméně žádný PARPi nemá data potvrzující prodloužení přežívání.

PARPi to all Pt- sensitive HGOC patients



Děkuji za
pozornost
