

PARP-Inhibitoren

**Case Reports in der Integrativen
Onkologie -
impact on clinical practice 12.09.19**

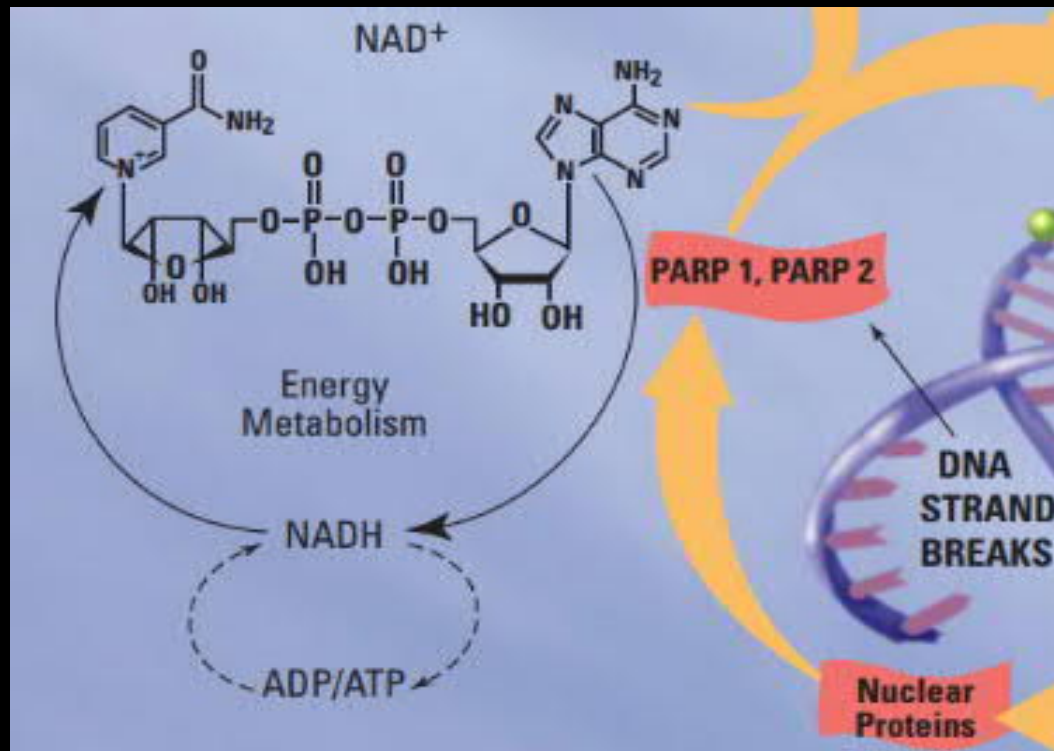
Susanna Stoll

**Klinik für Medizinische Onkologie
Stadtspital Triemli / USZ**

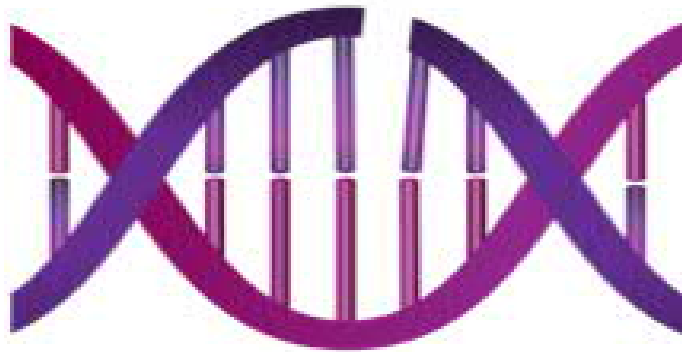
Uebersicht

- **Allgemeine Information zu PARP-Inhibitoren**
- **Fallbeispiele**
- **Management von Nebenwirkungen**
- **Zulassungsstatus**

Poly-ADP-Ribose Polymerase PARP

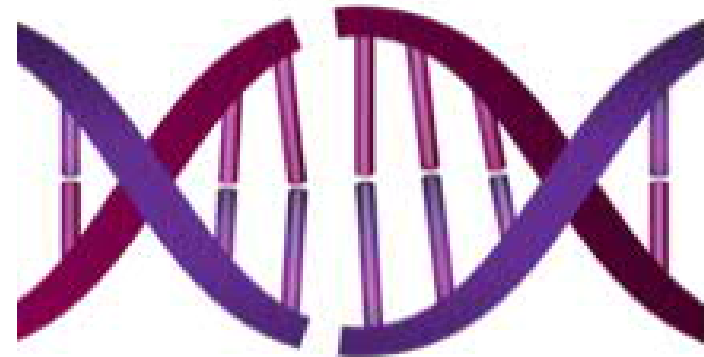


DNA-Einzelstrangbruch



↑
**Base
excision repair
PARP**

DNA-Doppelstrangbruch



↑
**Homologe
Rekombination
BRCA1/2**

Funktion PARP-Inhibitoren

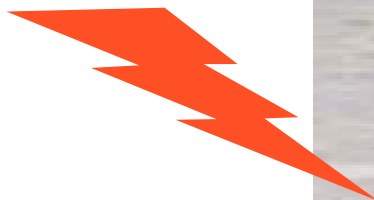


Base
Excision
Repair

**Krebszelle mit
BRCA-Ausfall:
Fehlende
homologe
Rekombination**

Funktion PARP-Inhibitoren

**PARP-Inhibitor:
Ausfall
Base Excision
Repair**

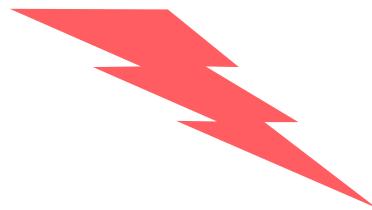


**Base
Excision
Repair**

**Krebszelle mit
BRCA-Ausfall :
Fehlende
homologe
Rekombination**

Funktion PARP-Inhibitoren

**PARP-Inhibitor:
Ausfall der
Base Excision
Repair**



Fallbeispiele

Patientin 1, *1965

2011	Serös papilläres Ovarialkarzinom, ED mit 46y
	pT3c M1 (Pleuraerguss) G3, FIGO IV
09/11	Tumordebulking-OP
10/11-01/12	6x Carboplatin/Taxol
02/13	Rezidiv (nodal)
03/13-06/13	6x Carboplatin/Gemzar/Avastin
07/13-09/15	Maintenance mit Avastin
09/15	Tumorprogress (nodal)

Patientin 1, *1965

10/15 - 03/16	6x Carboplatin/Caelyx, Remission
02/16	Nachweis einer gBRCA1-Mutation
04/16	Start Lynparza

Olaparib maintenance therapy in patients with platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer: a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial
 Ledermann, Lancet Oncol 2014, 2016

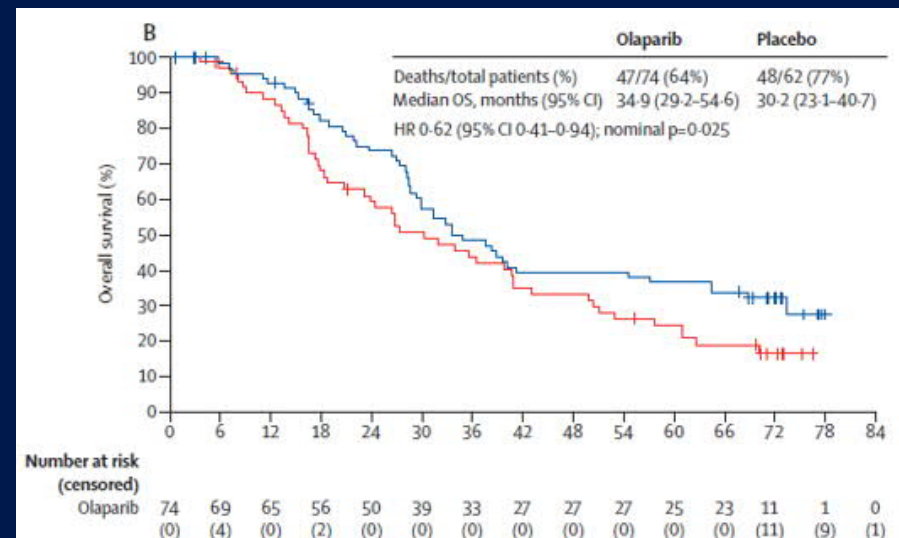
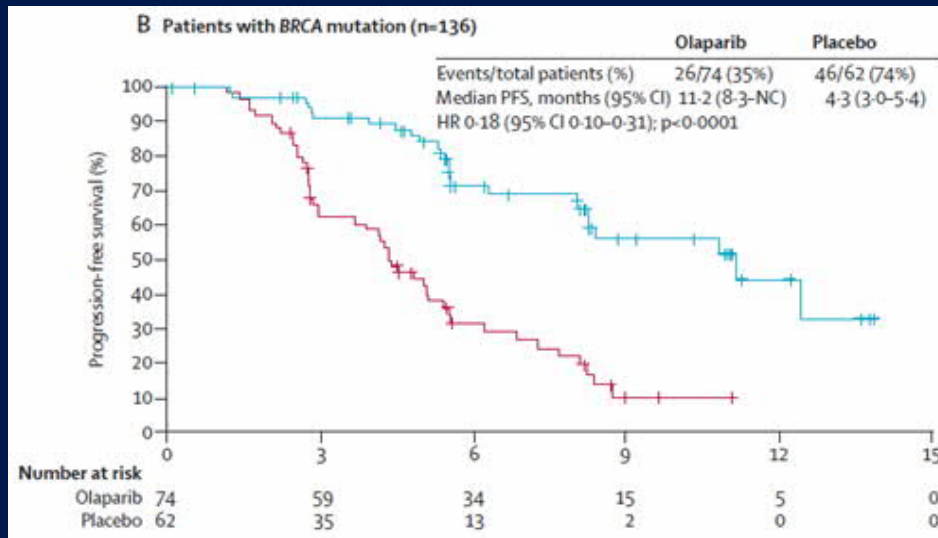
gBRCA: N=136

- Olaparib: N=136

- Placebo: N=129

PFS

OS



gBRCA
11.2 vs 4.3 Mte
 HR 0.18, p <0.0001

gBRCA
34.9 vs 30.2 Mte
 HR 0.62, p =0.025

Patientin 1, *1965

10/15 - 03/16	6x Carboplatin/Caelyx, Remission
02/16	Nachweis einer gBRCA1-Mutation
04/16	Start Lynparza
02/17	Tumorprogress (nodal, pleural, kutan)
03-04/17	RT Weichteil-Meta, Stopp Lynparza (nach 12 Monaten)

Patientin 1, *1965

05-07/17	Carboplatin/Gemzar, Progress nodal, kutan, Mamma links
07-08/17	3x Hycamtin, Progress kutan und Mamma links
08/17	Palliative Mastektomie links
09/17	Exitus letalis

Verlauf unter Lynparza

	Hb g/dl	Verlauf	Dosierung <u>Lynparza 50mg</u>
22.04.2016	11.8		8-0-8
13.05.2016	11.7	Leichte Nausea,	
10.06.2016	10.8	Müdigkeit	
29.07.2016	10.2		
16.09.2016	10.6		
04.11.2016	9.9		
19.12.2016	10.5		
06.02.2017	10.6		
10.03.2017	10.9		
21.04.2017	11		

Patientin 2, *1966

2014	Seröses Peritonealkarzinom, ED mit 48y
	pT3c G3, FIGO IIIC
02/14	Tumordebulking-OP, R2-Resektion
04-07/14	6x Carboplatin/Taxol, ab Z3 Avastin
08/14-10/15	Maintenance mit Avastin
04/16	Rezidiv (peritoneal)
04/16	Nachweis einer BRCA1-Mutation im Tumor

Patientin 2, *1966

04-08/16	6x Carboplatin/Caelyx, Ansprechen peritoneal und Aszites
10/16	Lynparza, Stable disease
10/18	Tumorprogress peritoneal und LK, Stopp Lynparza (nach 24 Monaten)
10/18	2x Carboplatin/Taxol, Stopp Carboplatin wegen Allergie
11/18-01/19	4x Taxol/Avastin

Patientin 2, *1966

02-07/19	Maintenace mit Avastin, Progress peritoneal, mesenterial
Ab 08/19	Caelyx

Verlauf unter Lynparza

	Hb g/dl	Verlauf	Pause <u>Lynparza</u>	Dosierung <u>Lynparza 50mg</u>
07.10.2016	11			8-0-8
25.10.2016	10.2			
18.11.2016	10.9	Infekt mit Fieber, Antibiotika	6 Tage	
16.12.2016	7.8	Symptomatische Anämie	3 Tage	
19.12.2016		2 EC		6-0-6
13.01.2017	9.1			
06.02.2017	5.3	Symptomatische Anämie, 2 EC	11 Tage	
17.02.2017	9.1			4-0-4
10.04.2017	10.3			
24.10.2017	11.9			
27.04.2018	12.1			
05.10.2018	12.1			

Patientin 3, *1974

07/06	TNBC Mamma links, ED mit 32y
08-10/06	3x FEC100
11/06	Tumorektomie und ALND ypT2 ypN0 M0 G3
11/06-01/07	3x Taxotere
02-04/07	Adjuvante RT mit 66Gy
02/08	Nachweis einer gBRCA1-Mutation
07/10	Prophylaktische Hysterektomie und Adnexektomie bds.

Patientin 3, *1974

09/12	Rezidiv/Zweittumor Mamma links
09/12	Bilaterale Mastektomie rpT1b L1 M0 G3, TNBC
10/12-03/13	3x Cisplatin und 3x FEC100
01/14	Brustwandrezidiv links
02-04/14	RT Brustwand links mit 50Gy und Hyperthermie (KSA), Remission
06/15	Grössenprogress LK thorakal, neue Knoten kutan

N. B., *1974

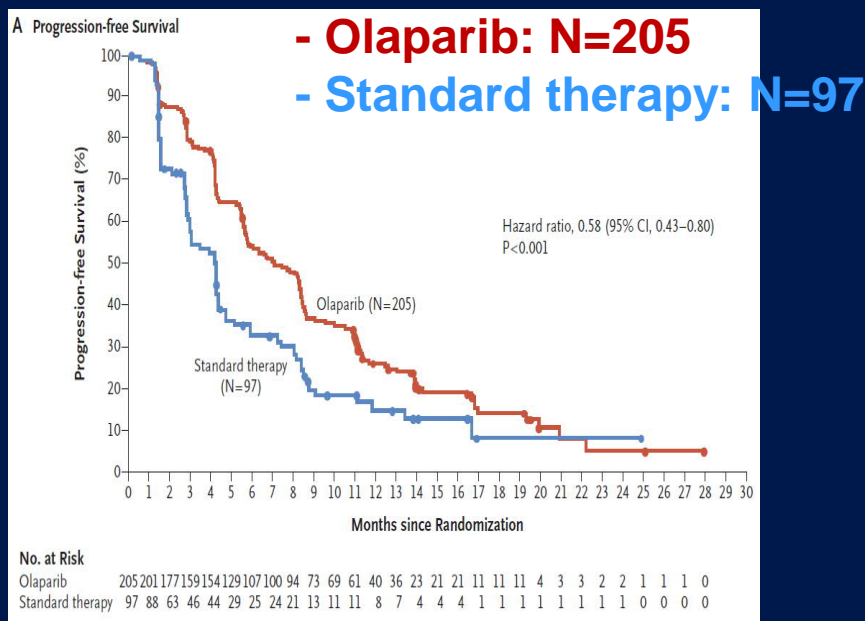
06/15

Start Lynparza (OLYMPIAD-Studie)

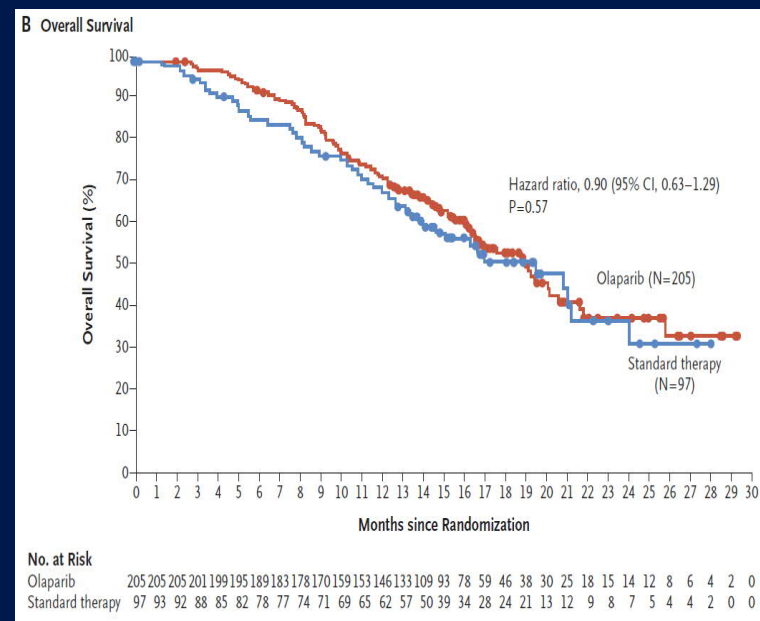
Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation (OLYMPIAD)

Robson, NEJM 2017

HR 0.58, p <0.001



HR 0.9, p =0.57



	Olaparib	Standard-therapie
PFS	7 Mte	4.2 Mte
*RR	59.9%	28.8%
AE ≥ 3°	36.6%	50.5%

	Olaparib	Standard-therapie
Time to death	19.3 Mte	19.6 Mte

*95%CI, 52-67.4

N. B., *1974

06/15 09/15-04/16	Start Lynparza (OLYMPIAD-Studie) Initial Tumoransprechen, dann Stable disease
07/16	Neue hepatische Läsionen, Biopsie: Fibrose
03/17	Progress Leberläsionen, metabolisch aktiv (CT, PET-CT)
04/17	Selective internal radiation therapy (SIRT) Leberlappen rechts
07/17	Komplettes metabolisches Ansprechen hepatisch, thorakale LK-Meta idem (PET-CT)

Patientin 3, *1974

03/18

**Tumorprogress hepatisch,
pulmonal, Knoten Thoraxwand, LK.
Stopp Lynparza (nach 33 Monaten)**

Patientin 3, *1974

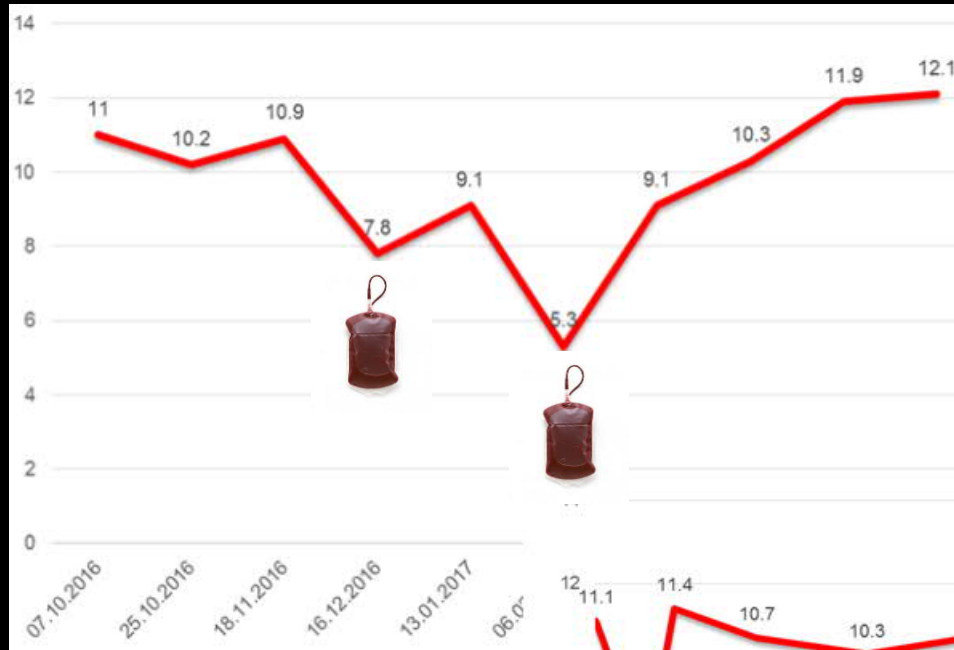
04-08/18	5x Carboplatin, Progress hepatisch, pulmonal, Knoten Thoraxwand
09-12/18	3x Caelyx, Progress hepatisch, pulmonal, Knoten Thoraxwand
01-04/19	3x Atezolizumab/Nab-Paclitaxel, Tumoransprechen pulmonal, hepatisch, Knoten Thoraxwand
04/19	Exitus letalis (Pleuraempyem)

Verlauf unter Lynparza

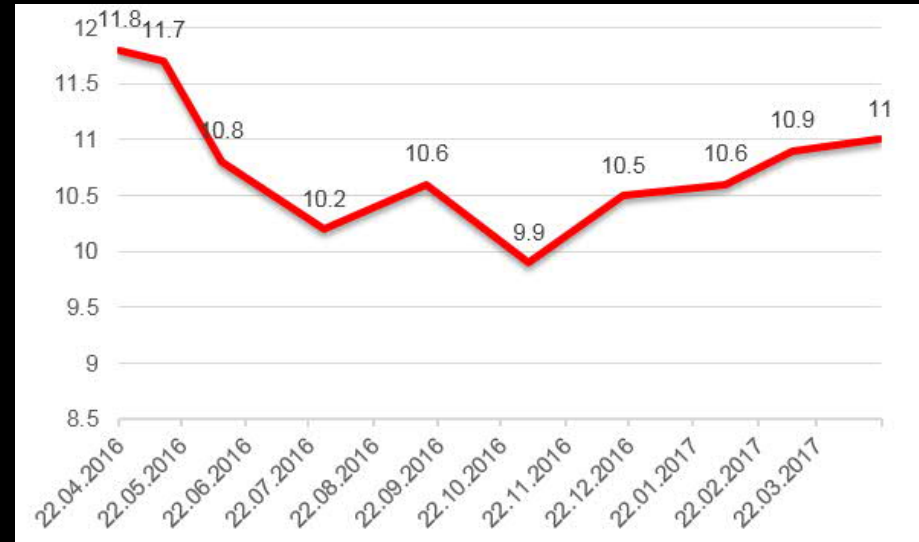
	Hb g/dl	Verlauf	Pause	<u>Lynparza mg</u>
22.06.2015	11.1			300-0-300
04.08.2015	7.8	Symptomatische Anämie, 2 EC	7 Tage	200-0-200
28.08.2015	11.4			
17.11.2015	10.7			
09.02.2016	10.3			
31.05.2016	10.8			
19.08.2016	10.8			
08.11.2016	11.5			
03.02.2017	11.4			
12.06.2017	12.7			
11.08.2017	12			
04.09.2017	11.1	Anstieg Leberwerte bei Umstellung der <u>Antiepileptika</u>	9 Wochen	
07.11.2017	10.9			100-0-100
22.12.2017	9			
09.02.2018	11.1			
02.03.2018	11.8			200-0-200
23.03.2018	10.4			Stopp

Verlauf Hb

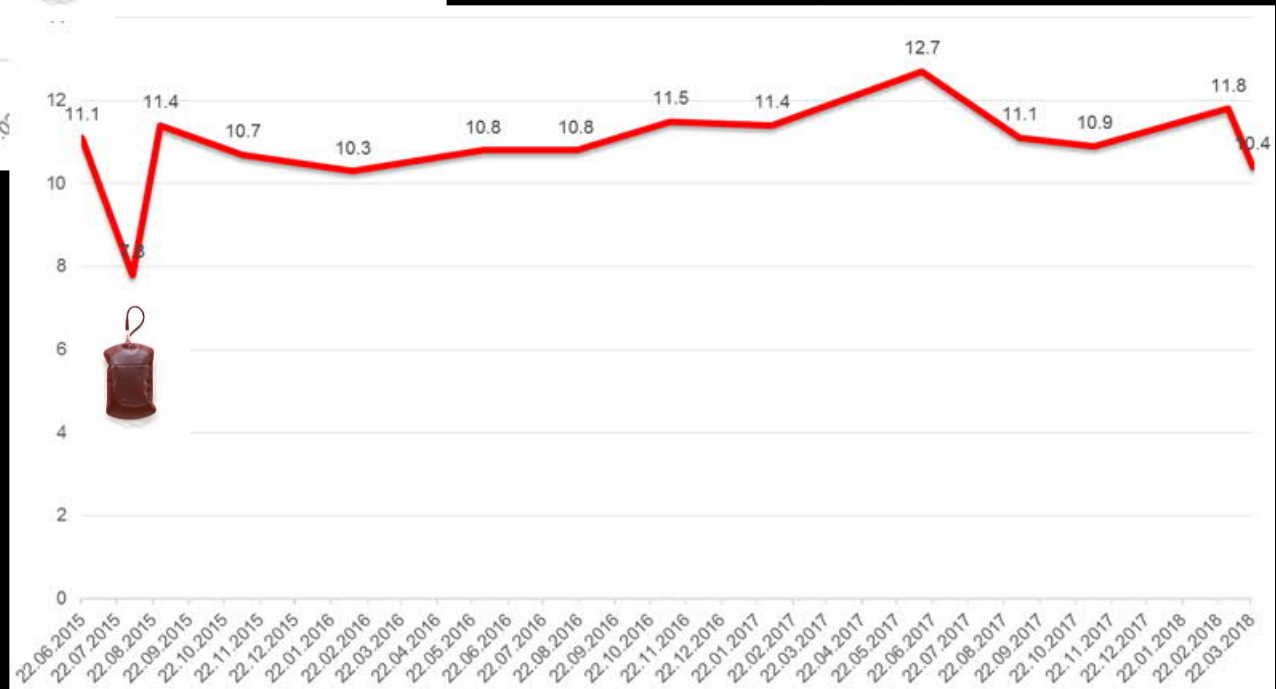
Patientin 2



Patientin 1



Patientin 3



Management Nebenwirkungen

Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with *BRCA* mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

Friedlander, Asia Pac J Clin Oncol. 2016

- **Häufigste: Nausea, Erbrechen, Anämie, Fatigue**
- **Meist mild- moderat (Grad 1-2), transient, in den ersten 4-8 Wochen**
- **Kontraindikation: Bili $>1,5x$ ULN, Krea-Clearance $\leq 30\text{ml/min}$**

Nebenwirkung	Management
Nausea (71%), Erbrechen (34%)	Antiemetika: Metoclopramid, KEIN Aprepitant (CYP3A-Inhibitor) Pause bis Symptome \leq Grad 1, gleiche Dosis oder Dosisreduktion
Pneumonitis ($<1\%$)	Steroide
Dysguesie (16%)	Aenderung Nahrungstemperatur, gefrorene Fruchte, mehr Wasser trinken

Nebenwirkung	Management
Hämatotoxizität (33%)	BB 1x/Monat erste 12 Monate, dann alle 3 Monate → Pause → Transfusionen mit/ohne Pause → Dosisreduktion
Grad 3-4	Pause bis Werte \leq Grad 1. Falls Restitution innert 28 Tagen, weiter in reduzierter Dosis Dosisreduktion: 1. Schritt 50mg 4-0-4 2. Schritt 50mg 2-0-2

Verlauf unter Lynparza

	Hb g/dl	Verlauf	Pause <u>Lynparza</u>	Dosierung <u>Lynparza</u> 50mg
07.10.2016	11			8-0-8
25.10.2016	10.2			
18.11.2016	10.9	Infekt mit Fieber, Antibiotika	6 Tage	
16.12.2016	7.8	Symptomatische Anämie	3 Tage	
19.12.2016		2 EC		6-0-6
13.01.2017	9.1			
06.02.2017	5.3	Symptomatische Anämie, 2 EC	11 Tage	
17.02.2017	9.1			4-0-4
10.04.2017	10.3			
24.10.2017	11.9			
27.04.2018	12.1			
05.10.2018	12.1			

Zulassungsstatus (09/19)

	Indikation	Zulassung	Auf Spezialitäten- liste	KOGU nötig
Olaparib Lynparza®	OC, BRCA+, MT nach 1°line	ja	nein	ja
	OC Rezidiv, platin- sensitiv, BRCA+ BRCA-	ja ja	ja nein	ja ja
	BC metastasiert, gBRCA	ja	nein	ja
Niraparib Zejula®	OC, TuC, PeriC Rezidiv, platin- sensitiv, BRCA+/-	ja	ja	ja

OC= OvarialCA, BC= MammaCA, TuC= TubenCA, PeriC= PeritonealCA,
MT= Maintenance

**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!**

