

Izkušnje z zdravilom olaparib pri zdravljenju recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2

Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes

Škof Erik¹

¹Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Erik Škof, dr. med.

E-mail: eskof@onko-i.si

Poslano / Received: 25.3.2021

Sprejeto / Accepted: 21.4.2021

doi:10.25670/oi2021-002on

IZVLEČEK

Izhodišče: Zdravilo olaparib uporabljamo za vzdrževalno peroralno zdravljenje recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2 pri bolnicah, ki se odzovejo na kemoterapijo s preparati platine.

Namen: Prikazati varnost in učinkovitost zdravljenja s poli-ADP riboza polimeraznim (PARP) inhibitorjem olaparibom v redni klinični praksi v sklopu vzdrževalnega zdravljenja recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2.

Metode: V retrospektivno analizo smo vključili bolnice z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2, ki so se začele zdraviti z olaparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju od 1. novembra 2015 do 31. decembra 2020. Cilja raziskave sta bila oceniti varnost in učinkovitost zdravljenja olaparib (preživetje brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje). Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Rezultati: V opazovanem obdobju je bilo z olaparibom zdravljenih 88 bolnic z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2. Mediana starost bolnic je bila 60 let. Večina (61 %) je imela prvi recidiv bolezni, prav tako večina (74 %) je imela tudi zarodno mutacijo v genu BRCA 1. Večina bolnic (85 %) je nadalje imela vsaj en neželeni učinek zdravljenja z olaparibom. Najpogostejši (vse stopnje) so bili: slabost (59 %), utrujenost (59 %), anemija (25 %), dispepsija (14 %), tekoče blato (11 %), spremembe okusa (10 %), nevtropenija (6 %) in aritmija (1 %). Resne neželene učinke (stopnje 3/4) je imelo 10 % bolnic: pojavljali sta se anemija (9 %) in slabost (1 %). Mediani čas sledenja je bil 40 mesecev. Mediano preživetje brez ponovitve

bolezni je bil 14,3 meseca, mediano celokupno preživetje pa 20,4 meseca. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo odvisno od vrste mutacije v genih BRCA: pri somatski mutaciji v genih BRCA 1/2 je bilo 80 % bolnic brez progressa bolezni, pri zarodni mutaciji BRCA 2 je bilo teh 55 % bolnic, pri zarodni mutaciji BRCA 1 pa 32 % ($p = 0,021$). Vrsta mutacije v genih BRCA 1/2 ni imela vpliva na celokupno preživetje bolnic.

Ključne besede: olaparib, epiteljski rak jajčnikov, mutacija v genih BRCA 1/2, neželeni učinki zdravljenja, učinkovitost, progres bolezni

ABSTRACT

Introduction: Olaparib is used as maintenance oral therapy of patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer.

Aim of study: To evaluate the safety and efficacy of olaparib in treatment of patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer.

Methods: Retrospective analysis of patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer treated with olaparib at the Institute of Oncology Ljubljana in the period from 1st november 2015 to 31st december 2020. The end points of the study were safety and efficacy (progression-free survival, overall survival). The study was approved by our institutional ethics board.

Results: In the observed period, a total of 88 patients with BRCA 1/2 mutated relapsed epithelial ovarian cancer were treated with olaparib. Median age of patients was 60 years. Majority of patients (61%) had 1st relapse of the disease. Majority of patients (74%) had germline BRCA 1 gene mutation. Majority of patients (85%) had

at least one adverse event during olaparib treatment. The most common adverse events (all grades) were: nausea (59%), fatigue (59%), anemia (25%), dyspepsia (14%), diarrhea (11%), dysgeusia (10%), neutropenia (6%) and arrhythmia (1%). Severe adverse events (grade 3/4) had 10% of patients: anemia 9%, nausea 1%. Median follow up was 40 months. Median progression-free survival was 14,3 months, median overall survival was 20,4 months. Progression-free survival was in correlation to the type of BRCA gene mutation: 80% of patients with somatic BRCA1/2 gene mutation were progression-free, 55% of patients with germline BRCA 2 gene mutation were progression-free, while 32% of patients with germline BRCA 1 gene mutation were progression-free ($p=0,021$). The type of BRCA 1/2 gene mutation did not correlate with overall survival.

Keywords: *olaparib, epithelial ovarian cancer, BRCA 1/2 gene mutation, adverse events, efficacy, disease progression*

1. UVOD

Epitelijski rak jajčnikov je drugi najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Večinoma se pojavi v pomenopavznem obdobju (srednja starost bolnic je 60 let). Gre za bolezen, ki nima specifičnih simptomov in znakov, zlasti ne v zgodnjih stadijih bolezni. Kljub napredku v medicini je bolezen večinoma odkrita v napredovalih stadijih (stadij III ali IV). To je glavni razlog, da se pogosto ponovi. Petletno preživetje bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov je le okoli 40-odstotno. (1)

Prvo izbrano zdravljenje je kirurški poseg, katerega namen je optimalna citoredukcija, in sistemsko zdravljenje. V sklopu sistemskega zdravljenja uporabljamo kemoterapijo, običajno v kombinaciji platine s taksani (2). Pri napredovali bolezni lahko bolnice v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja poleg kemoterapije prejmejo tudi biološko zdravilo bevacizumab. To je zaviralec vaskularnega endoteljskega ravnega faktorja (VEGF), ki podaljša preživetje brez ponovitve bolezni za 3 do 6 mesecev, ne podaljša pa celokupnega preživetja bolnic (3–4).

Ko se bolezen ponovi, je temeljno zdravljenje s kemoterapijo, saj je le redko možna operacija. Za zdaj nimamo na voljo bioloških označevalcev, na podlagi katerih bi izbirali vrsto kemoterapije. Še vedno je glavni dejavnik, ki vpliva na izbor vrste kemoterapije, čas od zaključka predhodnega zdravljenja, to je tako imenovani platinum-free interval (PFI). Če je PFI daljši od 6 mesecev, gre za bolezen, ki je občutljiva na preparate platine, če pa je krajši od tega obdobja, gre za bolezen, ki je rezistentna nanje. Zdravilo bevacizumab lahko priključimo kemoterapiji, vendar le, če ga niso bolnice prejele že predhodno. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji pri ponovitvi bolezni podaljša preživetje brez napredovanja bolezni za 3 do 4 mesece, ne podaljša pa celokupnega preživetja (5, 6).

V zadnjih letih je pri sistemskem zdravljenju ponovitve bolezni prišlo do pomembnih novosti, predvsem glede vloge in pomena mutacije v genih BRCA1/2. Epitelijski rak jajčnikov je pri 5–10 % bolnic lahko posledica mutacij v genih BRCA1/2. Pri najpogostejšem histološkem tipu (serozni karcinom visokega gradusa) je verjetnost mutacije v genih BRCA1/2 največja (13–22 %) (7, 8). Mutacija je lahko prisotna v somatskih ali v zarodnih celicah (9). Če gre pri bolnicah z rakom jajčnikov za mutacijo v genih BRCA1/2, so se za učinkovite izkazali zaviralci PARP. Zdravilo olaparib je v Sloveniji trenutno edini zaviralec PARP, ki je na voljo v klinični uporabi za zdravljenje bolnic z recidivnim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2. Z inhibicijo PARP olaparib prepreči popravljanje napak v tumorski DNA, kar vodi v celično smrt (10, 11).

Raziskavi Study 19 in SOLO-2 sta pokazali, da so imele bolnice s somatsko ali zarodno mutacijo v genih BRCA1/2, pri katerih se je ponovil rak jajčnikov, občutljiv na preparate platine (PFI več kot

6 mesecev), po doseženem odgovoru na kemoterapijo s platino ob vzdrževalnem zdravljenju z olaparibom značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so prejemale placebo (11,2 meseca proti 4,3 meseca; HR 0,18; $p < 0,0001$ in 19,1 meseca proti 5,5 meseca; HR 0,30; $p < 0,0001$), medtem ko ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju (12, 13). Končna analiza raziskave SOLO-2 je sicer pokazala za 12,9 meseca daljše celokupno preživetje bolnic, ki so prejemale olaparib v primerjavi s placebom (51,7 meseca proti 38,8 meseca; HR 0,74), vendar razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,0537$) (14). Olaparib je peroralno zdravilo. V raziskavi Study 19 so bolnice prejemale 50-miligramske kapsule v dnevni odmerki 2-krat 400 mg (2-krat 16 kapsul). V raziskavi SOLO-2 so bolnice prejemale olaparib v obliki 150-miligramskih tablet v odmerku 2-krat 300 mg (2-krat 2 tableti). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z olaparibom so slabost, utrujenost, anemija, tekoče blato, spremembe okusa in bolečine v sklepkih (12, 13).

V Sloveniji uporabljamo olaparib za zdravljenje bolnic z recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2 od leta 2016. Prvi dve bolnici sta se začeli zdraviti z olaparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana v sklopu sočutne uporabe novembra 2015. Namen raziskave je bil, da prikazemo rezultate naše večletne uporabe olapariba v rutinski klinični uporabi pri bolnicah z omenjeno boleznijo.

BOLNIKI IN METODE

Opravili smo retrospektivno analizo bolnic z recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov, ki so se začele zdraviti z olaparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana med 1. novembrom 2015 in 31. decembrom 2020. Primarna cilja raziskave sta bila varnost (neželeni učinki olapariba) in preživetje brez napredovanja bolezni. Sekundarni cilj raziskave je bil celokupno preživetje bolnic. Neželene učinke zdravljenja smo opredelili glede na mednarodne kriterije CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events).

Preživetje brez napredovanja bolezni smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja z olaparibom do progressa bolezni ali smrti. Celokupno preživetje smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja z olaparibom do smrti. Podatke smo zbrali iz bolnišnične dokumentacije. Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

REZULTATI

V opazovanem obdobju je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana z olaparibom zdravljenih 88 bolnic z recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2. V tabeli 1 prikazujemo klinične značilnosti bolnic. Mediana starost je bila 60 let, bolnice z zarodno mutacijo BRCA1 so bile mlajše (57 let), tiste z zarodno mutacijo BRCA2 pa starejše (63 let), medtem ko so bile bolnice s somatsko mutacijo BRCA1/2 najstarejše (67 let). Razlika v starosti ni bila statistično značilna. Vse bolnice so imele ocenjeno stanje zmogljivosti 0 (45 %) ali 1 (55 %) po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO). Največ bolnic je bilo zdravljenih zaradi prve ponovitve bolezni (61 %). Večina bolnic (74 %) je imela zarodno mutacijo BRCA1, 6 % pa somatsko mutacijo BRCA1/2. Pozitivno osebno oziroma družinsko anamnezo glede raka dojk oziroma jajčnikov je imelo 48 % bolnic.

V tabeli 2 prikazujemo neželene učinke zdravljenja z olaparibom. Velika večina (85 %) bolnic je imela vsaj enega. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja (vse stopnje) so bili slabost (73 %), utrujenost (59 %), anemija (25 %) in dispepsija (14 %). Večinoma so bili neželeni učinki blagi do zmerni (stopnje 1/2). Resni neželeni učinek (stopnja 3/4) je nastopil pri 9 bolnicah (10 %): anemija pri 9 % in huda slabost pri 1 %.

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnic.

Vse bolnice	n = 88
Starost (leta)	60 (31-84)
Starost glede na BRCA (leta)	
gBRCA1*	57 (39-79)
gBRCA 2**	63 (31-82)
sBRCA***	67 (54-84)
Stanje zmogljivosti po WHO#	
stanje zmogljivosti 0	40 (45%)
stanje zmogljivosti 1	48 (55%)
Relaps bolezni	
1. relaps	54 (61%)
2. relaps	20 (23%)
3. relaps	7 (8%)
>3. relaps	7 (8%)
Vrsta mutacije BRCA	
gBRCA 1	65 (74%)
gBRCA 2	18 (20%)
s BRCA 1/2	5 (6%)
Pozitivna osebna/družinska anamneza	42 (48%)

*gBRCA1 – zarodna mutacija BRCA 1,**gBRCA 2 – zarodna mutacija BRCA 2, **sBRCA 1/2 – somatska mutacija BRCA 1/2, # stopnja zmogljivosti po lestvici WHO: 0 – brez znakov bolezni, 1 – minimalni znaki bolezni, 2 – zmerni znaki bolezni, 3 – hudi znaki bolezni, 4 – zelo hudi znaki bolezni, 5 – smrt

Tabela 2: Neželeni učinki zdravljenja z olaparibom.

Neželeni učinki	Vse stopnje*	Stopnja 3/4*,**
Katerikoli neželeni učinek	75 (85%)	9 (10%)
Slabost	64 (73%)	1 (1%)
Utrujenost	52 (59%)	0
Anemija	22 (25%)	8 (9%)
Dispepsija	12 (14%)	0
Tekoče blato	10 (11%)	0
Spremembe okusa	9 (10%)	0
Neutropenija	5 (6%)	0
Aritmija	1 (1%)	0

* stopnje neželenih učinkov glede na kriterije CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events): stopnja 1 – blag, stopnja 2 – zmeren, stopnja 3 – resen, stopnja 4 – hud/življenjsko ogrožujoč, stopnja 5 – smrt

** vsi neželeni učinki so bili poročani

Tabela 3: Potek zdravljenja z olaparibom.

Vse bolnice	n=88
Mediani čas sledenja (meseci)	39,7 (1–62)
Trajanje zdravljenja z olaparibom (meseci)	9,0 (1–62)
Nižanje odmerka	21 (24%)
Zdravljenje zaključeno	56 (64%)
Vzroki za zaključek zdravljenja	
• progres karcinoma jajčnikov	40 (71%)
• progres karcinoma dojke	2 (4%)
• neželeni učinki	9 (16%)
• odkloni zdravljenje	5 (9%)

V tabeli 3 prikazujemo potek zdravljenja z olaparibom. Mediani opazovani čas sledenja je bil 40 mesecev, mediano trajanje zdravljenja z olaparibom pa 9 mesecev. Pri 24 % bolnic je bilo treba odmerek olapariba zmanjšati. Pri 64 % bolnic je bilo zdravljenje v opazovanem obdobju zaključeno. Najpogostejši razlog za to je bil progres raka jajčnikov (71 %), pri 16 % bolnic je bilo zdravljenje zaključeno zaradi neželenih učinkov.

Mediano preživetje brez progressa bolezni je bilo 14,3 meseca (slika 1). V opazovanem obdobju je bilo takšnih 36 bolnic (41 %). Najdaljše preživetje brez napredovanja bolezni so imele bolnice s somatsko mutacijo v genih BRCA 1/2 (slika 2). V opazovanem času je bilo 80 % bolnic (4 od 5) s somatsko mutacijo v genih BRCA 1/2 brez progressa bolezni, pri bolnicah z zarodno mutacijo BRCA 2 je bilo takšnih 55 %, pri zarodni mutaciji v genih BRCA 1 pa je bilo brez progressa bolezni 32 % bolnic. Razlika je bila statistično značilna ($p = 0,021$).

Celokupno preživetje bolnic je bilo 20,4 meseca (slika 3). Ob koncu opazovanega obdobja je bilo 40 bolnic (45 %) še živih. Vrsta mutacije v genih BRCA 1/2 ni imela značilnega vpliva na celokupno preživetje bolnic (slika 4). Večina bolnic (80 %) s somatsko mutacijo v genih BRCA 1/2 je bila živih, medtem ko je bilo pri zarodni mutaciji v genih BRCA 2 živih 61 %, pri zarodni mutaciji BRCA 1 pa 38 % bolnic. Razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,107$).

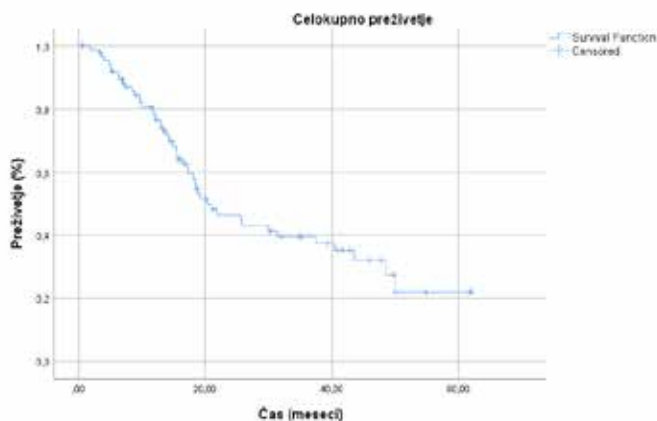
Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni.



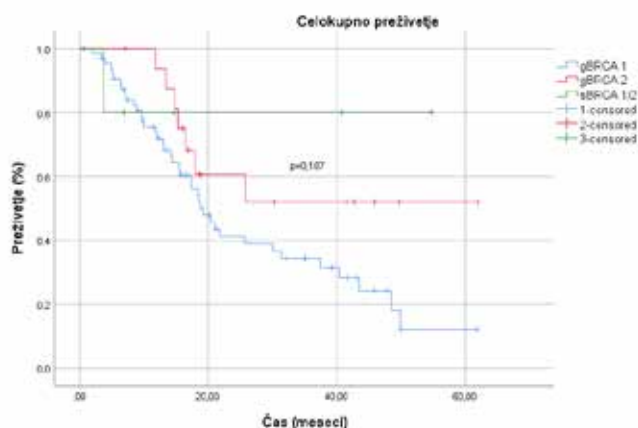
Slika 2: Preživetje brez napredovanja glede na vrsto mutacijo v genih BRCA.



Slika 3: Celokupno preživetje bolnic.



Slika 4: Celokupno preživetje bolnic glede na vrsto mutacije BRCA 1/2.



RAZPRAVA

V raziskavi prikazujemo retrospektivno analizo bolnic z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2, ki so bile na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljene z olaparibom v obdobju od 1. novembra 2015 do 31. decembra 2020. Naše klinične izkušnje z olaparibom so dobre, vendar smo želeli z opravljeno analizo prikazati objektivne podatke glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja.

V opazovanem obdobju je bilo z olaparibom zdravljenih 88 bolnic, kar je po našem mnenju zadostno število za analizo varnosti in učinkovitosti zdravljenja. Klinične značilnosti bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predstavljajo slovensko populacijo bolnic, ki se zdravi zaradi recidivnega raka jajčnikov: mediana starost bolnic je bila 60 let, večina je prejela olaparib v sklopu zdravljenja prve ponovitve bolezni, prav tako je večina imela zarodno mutacijo v genih BRCA 1.

Zdravilo olaparib je peroralno zdravilo. Najprej so bolnice prejemale olaparib v obliki 50-miligramskih kapsul v odmerku 2-krat 400 mg (2-krat 8 kapsul) dnevno. Zaradi izrazito neugodne formulacije, predvsem zaradi potrebe po zaužitju 16 kapsul na dan, je bila pozneje razvita formulacija olapariba s 150-miligramskimi tabletami. Objavljena je bila farmakološka raziskava, ki je pokazala, da je dnevni odmerek tablet 2-krat 300 mg (2-krat 2 tableti) enakovreden dnevni odmerku kapsul 2-krat 400 mg (2-krat 8 kapsul) (15). Zaradi tega so vse nadaljnje raziskave z olaparibom uporabljale olaparib v obliki 150-miligramskih tablet.

Tudi v Sloveniji smo začeli uporabljati olaparib v takšni obliki takoj, ko so bile na voljo (od avgusta 2019). Večina bolnic se je odločila za menjavo kapsul s tabletami. Izjema so bile bolnice, pri katerih je bil odmerek olapariba znižan zaradi neželenih učinkov (24 % bolnic) – pri teh se priporoča nadaljevanje zdravljenja s kapsulami, kajti pri nižjih dnevni odmerkih ni znano, kakšen je ekvivalenten odmerek formulacije s tabletami in kapsulami. Delež bolnic, pri katerih je bilo treba znižati odmerek olapariba, je bil primerljiv z raziskavama Study 19 in SOLO-2.

Ker je olaparib peroralno zdravilo, je pričakovano največ neželenih učinkov povezanih s prebavili (slabost, sprememba okusa, dispepsija, tekoče blato). Večina bolnic (85 %) je imela ob zdravljenju z olaparibom vsaj en neželeni učinek zdravljenja – tudi to je v skladu z raziskavama Study 19 in SOLO-2, v katerih je imelo več kot 95 % bolnic vsaj en neželeni učinek zdravljenja. Večinoma so bili ti blagi do zmerni. Pri 75 % bolnic je prišlo do blage slabosti, večinoma kot nelagodje v želodcu oziroma slabši tek. Le pri eni bolnici je šlo za hudo slabost z bruhanjem, ki ni izzvenela kljub podporni terapiji z antiemetiki. To je bil edini primer, da je bilo zdravljenje z olaparibom predčasno prekinjeno zaradi hude slabosti. Večina bolnic je navajala utrujenost, zaradi česar so občasno čez dan počivale. Pri nobeni ni bilo zdravljenje zaradi utrujenosti predčasno zaključeno. Pri posameznih bolnicah je bila utrujenost povezana z anemijo, ki je bila prisotna pri četrtni bolnici. Večinoma je bila blaga, kar ni vplivalo na zdravljenje z olaparibom. Le pri 9 % bolnic je prišlo do hude simptomatske anemije, zaradi česar je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijami. V tem primeru je bilo zdravljenje z olaparibom začasno prekinjeno, dokler ni anemija izzvenela. Nato so bolnice nadaljevale zdravljenje z olaparibom v znižanem odmerku. Takih bolnic je bilo 24 %. Glavni razlog za zaključek zdravljenja z olaparibom je bil progres raka jajčnikov (70 % bolnic), le pri 16 % bolnic so bili resni neželeni učinki zdravljenja razlog za predčasno zaključek zdravljenja. Glede neželenih učinkov zdravljenja z olaparibom so naši rezultati primerljivi z rezultati raziskav Study 19 in SOLO-2, v katerih je imelo resne neželene učinke zdravljenja 18 % bolnic. Tudi delež bolnic, pri katerih je bil treba znižati odmerek olapariba med zdravljenjem, je bil podoben (42 % oziroma 20 %).

Preživetje brez ponovitve bolezni naših bolnic je bilo 14 mesecev, kar je nekoliko boljše kot v raziskavi Study 19 (11 mesecev) in slabše kot v raziskavi SOLO-2 (19 mesecev). Ker so bile bolnice večino časa zdravljene s kapsulami kot v raziskavi Study 19, je ta primernejša za primerjavo z našimi rezultati.

Celokupno preživetje naših bolnic je bilo le 20 mesecev, kar je slabše kot v raziskavah Study 19 in SOLO-2. Direktna primerjava celokupnega preživetja naših bolnic z raziskavama Study 19 in SOLO-2 ni mogoča, kajti čas sledenja naših bolnic ni bil dovolj dolg (večina se je začela zdraviti z olaparibom leta 2020, mediani čas zdravljenja je bil zato le 9 mesecev). Poudariti je treba, da v redni klinični praksi uporabljamo zdravljenje z olaparibom tudi pri bolnicah, ki ne bi ustrezale kriterijem za vključitev ali izključitev v raziskavi Study 19 in SOLO-2.

Pogoj za zdravljenje z olaparibom pri bolnicah z rakom jajčnikov je določanje prisotnosti mutacije v genih BRCA 1/2. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo dolgoletne izkušnje določanja prisotnosti zarodne mutacije v genih BRCA 1/2 iz krvi. V sklopu določanja zarodne mutacije v genih BRCA 1/2 imajo vse bolnice z rakom jajčnikov v Sloveniji možnost genetskega svetovanja na našem inštitutu. Leta 2019 smo začeli tudi določati somatske mutacije v genih BRCA 1/2 iz tumorja. Običajno se opravi testiranje iz tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji, ki je hranjeno v parafinu. Če tumorsko tkivo ni na voljo, obstaja tudi možnost določanja somatske mutacije iz citopatološkega materiala. Pred kratkim smo objavili rezultate klinične raziskave, ki je potekala v obdobju 2015–2017 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Pokazala je, da je

citopatološki material (maligni ascites, plevralni izliv, metastatske bezgavke) po ustrezni pripravi v citološkem laboratoriju primeren za določanje prisotnosti somatske mutacije v genih BRCA1/2 (16).

ZAKLJUČEK

Naši rezultati kažejo na to, da je zdravljenje z olaparibom pri bolnicah z recidivnim epitelijem rakom jajčnikov z mutacijami v genih BRCA1 in BRCA2 varno in učinkovito ter v skladu z objavljenimi rezultati prospektivnih raziskav Study 19 in SOLO-2.

LITERATURA

- Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana
- Du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320–9.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
- Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 10–16.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–8.
- Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16.
- Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):353-7.
- The cancer Genome Research network – integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
- Jackson SP and Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009;461:1071–8.
- Shah GM, Robu M, Purohit NK, et al. PARP inhibitors in cancer therapy: magic bullets but moving targets. *Front Oncol* 2013; 1-5.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, 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(8):852–61.
- Pujade-Lauraine E, Jonathan A Ledermann, Frédéric 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 double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 6002–6002.
- Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Targ Oncol* 2016; 11:401–415.
- Gornjec A, Novakovic S, Stegel V, Hocevar M, Pohar Marinsek Z, Gazic B, Krajc M, Skof E. Cytology material is equivalent to tumor tissue in determining mutations of BRCA1/2 genes in patients with tubo-ovarian high grade serous carcinoma. *BMC Cancer* 2019;(19)296: 1-10.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>