

KARCINÓM OVÁRIA – RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA SÚBORU PACIENTOK S PLATINA-SENZITÍVNYM REKURENTNÝM OCHORENÍM LIEČENÝCH UDRŽIAVACOU LIEČBOU S OLAPARIBOM

Ovarian cancer – retrospective analysis of a cohort of patients with platinum-sensitive recurrent disease treated with olaparib maintenance therapy

Lýdia HELPIANSKÁ¹, Martina ONDRUŠOVÁ^{2,3}, Dalibor ONDRUŠ¹

¹I. onkologická klinika LF UK a OÚSA v Bratislave, prednosta prof. MUDr. D. Ondruš, DrSc.

²Katedra preventívnej a klinickej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, vedúca pedagogického útvaru prof. MUDr. E. Horváthová, PhD., MPH

³Oddelenie epidemiológie a štatistiky, Pharm-In, spol. s r.o., Bratislava

Abstrakt

Východiská. Zhubné nádory (ZN) ovária majú v rámci najčastejších nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie, a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detegovateľná *in situ* forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby skríningu a často sa manifestujú v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou. ZN ovária tak dosahujú najvyššiu mortalitu spomedzi všetkých gynekologických malignít v rozvinutých krajinách. V liečbe pokročilých a rekurentných ZN ovária sú veľmi sľubné PARP inhibítory. Pre indikáciu PARP inhibítorov ako udržiavaciu liečbu u pacientok s karcinómom ovária je dôležité poznať BRCA status a dôležitý parameter je platina-senzitivita. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory ako udržiavacia liečba v rôznych línách liečby karcinómov ovárií. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARP inhibítory (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovária. Olaparib, prvý PARP inhibítor, získal schválenie aj ako udržiavacia liečba u pacientok s novo diagnostikovaným pokročilým karcinómom ovárií s BRCA mutáciami. Predstavuje nový liečebný štandard.

Pacienti a metódy. Ide o retrospektívnu analýzu malého súboru pacientok s platina-senzitívnym rekurentným karcinómom ovária s potvrdenými BRCA1 (5 pacientok), BRCA2 (tri pacientky) mutáciami, ktoré boli liečené udržiavacou liečbou s olaparibom. Najskôr bol olaparib indikovaný v kapsulovej forme v dávke 2x400 mg (2x8 cps) a neskôr v tabletkovej forme v dávke 2x300 mg (2x2 tabl). Cieľom analýzy bolo zistiť liečebnú odpoveď na udržiavaciu liečbu olaparibom, PFS, celkové prežívanie pacientok a toxicitu.

Výsledky. Päť z 8 pacientok ukončilo udržiavaciu liečbu olaparibom a 3 sú aktuálne ešte v liečbe (dĺžka udržiavacej liečby 16, 18 a 64 mesiacov). Medián dĺžky trvania udržiavacej liečby v sledovanom súbore bol 35,5 mesiaca (7 – 64 mesia-

Abstract

Background. Malignant ovarian tumors have a special presence among the most common tumors of the female genital organs, for several reasons: there is no clear detectable *in situ* form of the tumor, there are no effectively applicable screening methods, and the tumors themselves often manifest in a clinically advanced stage with an unfavorable prognosis. Ovarian cancer has the highest mortality among all gynecological malignancies in developed countries. PARP inhibitors are very promising in the treatment of advanced and recurrent ovarian tumors. For the indication of PARP inhibitors as maintenance therapy in patients with ovarian cancer, it is important to know the BRCA status and an important parameter is platinum sensitivity. In 2014, PARP inhibitors were approved worldwide as maintenance therapy in various lines of ovarian cancer treatment. In the last decade, three PARP inhibitors (olaparib, niraparib and rucaparib) were approved as maintenance therapy for recurrent ovarian cancer. Olaparib, the first PARP inhibitor, has also been approved as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with BRCA mutations. It represents a new standard of care.

Patients and methods. This is a retrospective analysis of a small group of patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with confirmed BRCA1 (5 patients) and BRCA2 (three patients) mutations who were treated with maintenance therapy with olaparib. Olaparib was initially indicated in capsule form at a dose of 2x400 mg (2x8cps) and later in tablet form at a dose of 2x300 mg (2x2 tabl). The aim of the analysis was to determine the treatment response to maintenance therapy with olaparib, PFS, overall survival of patients and toxicity.

Results. Five of the eight patients completed maintenance therapy with olaparib and three are currently still in treatment (duration of maintenance therapy 16, 18 and 64 months). The median duration of maintenance therapy in the study group

cov). Jedna pacientka ukončila udržiavaciu liečbu olaparibom po 19 mesiacoch na vlastnú žiadosť. Po troch mesiacoch bola konštatovaná progresia ochorenia. Pacientka žije a je v starostlivosti iného zdravotného zariadenia. Z celkového počtu 8 pacientok bola u 6 pacientok potvrdená liečebná odpoveď. Všetky pacientky dosiahli kompletnú remisiu ochorenia, ktorá pretrváva doteraz. U 2 z 8 pacientok došlo k progresii ochorenia. Jedna pacientka exitovala na progresiu základného ochorenia. Medián PFS bol 38 mesiacov (7 – 69 mesiacov). Medián celkového prežívania bol 42,5 mesiaca (16 – 69 mesiacov). Udržiavaciu liečbu olaparibom pacientky tolerovali celkom dobre. Toxicita bola nezávažná, najčastejšie pacientky udávali bolesti žalúdka, miernu slabosť. Jedna pacientka neudávala žiadne nežiaduce účinky liečby. U jednej pacientky bola prechodne počas liečby anémia. Dávkovanie olaparibu bolo upravené, dokonca prechodne bola aj prerušená udržiavacia liečba.

Záver. I napriek tomu, že ide o veľmi malý súbor pacientok s platina-senzitívnym rekurentným karcinómom ovária, potvrdila sa účinnosť udržiavacej liečby olaparibom u pacientok s prítomnými BRCA1, BRCA 2 mutáciami s dosiahnutou liečebnou odpoveďou na 2-líniovú a 3-líniovú chemoterapiu na báze platiny. Olaparib, prvý PARP inhibítor predstavuje nový liečebný štandard (tab. 7, lit. 23). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: incidencia, mortalita, karcinóm ovária, PARP inhibítor, chemoterapia.

Lek Obz 2025, 74 (4): 160-168

was 35.5 months (7 – 64 months). One patient completed maintenance treatment with olaparib after 19 months at her own request. After three months, disease progression was noted. The patient is alive and is under the care of another healthcare facility. Of the total number of 8 patients, 6 patients had a confirmed treatment response. All patients achieved complete remission of the disease, which persists to this day. Two of the 8 patients experienced disease progression. One patient died due to progression of the underlying disease. The median PFS was 38 months (7 – 69 months). The median overall survival was 42.5 months (16 – 69 months). The patients tolerated maintenance treatment with olaparib quite well. Toxicity was not serious, most often patients reported stomach pain and mild weakness. One patient did not report any adverse effects of treatment. One patient had transient anemia during treatment. The dosage of olaparib was adjusted, and even maintenance treatment was temporarily interrupted.

Conclusion. Despite the very small number of patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, we confirmed the efficacy of olaparib maintenance treatment in patients with BRCA1, BRCA2 mutations who had responded to 2nd and 3rd line platinum-based chemotherapy. Olaparib, the first PARP inhibitor represents a new standard of care (Tab. 7, Ref. 23). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: incidence, mortality, ovarian cancer, PARP inhibitor olaparib, chemotherapy.

Lek Obz 2025, 74 (4): 160-168

Úvod

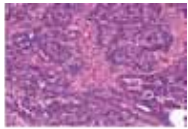
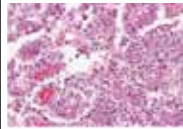
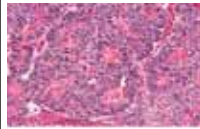
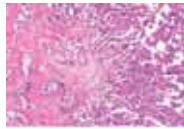

Zhubné nádory (ZN) vaječníkov (ovárií, diagnóza C56 podľa MKCH-10) predstavujú u žien celosvetovo 7. najčastejšiu malignitu (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože) a až 6. najčastejšiu príčinu úmrtí na nádorové ochorenia (1). V celosvetových odhadoch WHO pre rok 2022 predstavovala u žien priemerná štandardizovaná (priamou metódou na svetovú populáciu, ASR-W) incidencia novo diagnostikovaných ZN ovárií 6,6/100 000 a mortalita 4,0/100 000 žien. Najvyššie hodnoty incidence ZN ovárií sa registrujú v Európe (9,3/100 000) a v Oceánii (8,1/100 000), naopak, najnižšie v Afrike (5,3/100 000). Z európskych krajín sa najvyššia incidencia ZN ovárií odhadovala v Lotyšsku (15,3/100 000) a najnižšia v Čiernej Hore (4,8/100 000). Mortalita na ZN ovárií bola najvyššia na Cypre (8,2/100 000) a najnižšia v Portugalsku (3,1/100 000) (1).

Na Slovensku nie sú dostupné aktualizované údaje o incidencii ZN, posledným zozbieraným a na národnej úrovni publikovaným rokom dát je rok 2015, kedy sa registrovalo 449 prípadov novo diagnostikovaných ZN ovárií (ASR-W incidencia 9,3/100 000) a 303 prípadov úmrtí (ASR-W mortalita 5,4/100 000) na toto ochorenie (2). Incidencia ZN ovárií v SR má od roku 2004 stabilizovaný trend, mortalita klesá od roku 2000 štatisticky významne (3). Predikcia počtu novo diagnostikovaných ZN ovárií pre rok 2025 predstavuje v SR 579 prípadov (ASR-W incidencia 10,5/100 000) (2).

Karcinóm ovária je najčastejším ZN ženského reprodukčného systému (1). Ďalšími dôležitými, ale menej častými sú germinatívne ovariálne nádory a nádory z buniek ovariálnej strómy, ktoré naopak postihujú mladšie

ženy (4 – 6). Karcinóm (ca) ovária má vyššiu incidenciu a mortalitu v porovnaní s inými histologickými typmi, preto sa výskum zameriava hlavne na tento histologický typ aj na jeho liečbu. Ide o heterogénne ochorenie charakterizované viacerými histologickými podtypmi, stupňami bunkovej diferenciácie, molekulovými zmenami, ktoré ovplyvňujú liečebnú odpoveď. Každý podtyp má odlišný klinický priebeh, metastatický potenciál, rozdielnu odpoveď na chemoterapiu a dĺžku celkového prežívania. Vaječník tvoria tri hlavné typy buniek – epitelové, zárodočné a stromálne bunky, z ktorých sa môže vyvinúť ZN. Vo väčšine prípadov, keď sa hovorí o ca ovárií, myslí sa tým seróznym ca ovária s vysokým stupňom malignity, ktorý je najčastejším z histologických podtypov, ktoré uvádza tabuľka 1 (7). Historicky i napriek uvedenému bol ca ovária liečený ako jeden celok. Štandardná liečba pacientok s ca ovária je cytoredukčná operácia (primárna alebo intervalová debulkizačná operácia – IDS) a následná kombinovaná chemoterapia paklitaxel, karboplatina event. kombinácia paklitaxel, karboplatina a bevacizumab. Liečba ca ovária prešla však za posledné obdobie výraznými zmenami. Nové liečebné stratégie obsahujú molekulovú cieľovú liečbu. Cieľená liečba ZN zaznamenala v posledných rokoch značné pokroky, aj keď režimy chemoterapie stále zostávajú zlatým štandardom (8). V selektívnej skupine pacientok s ca ovária sa pozornosť zameriava najmä na udržiavaciu liečebnú stratégiu. Dosiaľ boli schválené dve skupiny cieľenej liečby: 1. bevacizumab, humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje vaskulárny endotelový rastový faktor A (VEGF-A), 2. PARP inhibítory (PARPi) (9). V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARPi ako udržiavacia liečba v rôznych líniiach liečby

Tabuľka 1. Histologické typy karcinómu ovária.

Histologické typy	High grade serózný karcinóm	Svetlo-bunkový karcinóm	Endo-metroidný karcinóm	Low grade serózný karcinóm	Mucinózny karcinóm
					
Výskyt v %	70	10	10	< 5	< 5
Prognóza	Zlá	Stredná	Priaznivá	Stredná	Stredná
Chemosenzitivita	Vysoká	Nízka	Vysoká	Nízka	Nízka
Typické štádium v čase diagnózy	80 % pokročilé	60 % včasné	50 % včasné	Typické pokročilé štádium	80 % včasné
Najčastejšie mutácie a molekulárne aberácie	P53 BRCA1, BRCA2 Chromozomálna instabilita Aneploidita	ARID1A PIK3CA CTNNB1 PPPR2R1A MSI	PTEN CTNNB1 ARID1A PPPR2R1A MSI	KRAS BRAF	KRAS HER2 amplifikácia
Potenciálna molekulárna, cieľová liečba	Antiangiogénne látky PARP inhibítory Immune checkpoint inhibítory Imunoterapia	Inhibítory tyrozín kínázy	mTOR inhibítory	MEK1/2 inhibítory	Transtuzumab

ca ovárií; znamená to revolúciu v liečbe žien s touto malignitou. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARPi (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného ca ovária. Na konci roku 2020 bola schválená udržiavacia liečba PARPi pri novo diagnostikovanom ca ovária s prítomnými BRCA mutáciami. Začína sa nová éra v liečba ca ovária. PARP má kľúčový význam pri oprave jednovláknového zlomu DNA, zúčastňuje sa na oprave poškodenej DNA mechanizmom bazálnej excízie – BER (base excision repair), priamo sa viaže na miesto poškodenej DNA a nepriamo sa zúčastňuje aj na oprave dvojevláknového zlomu DNA. Pri nádoroch so zárodočnými mutáciami BRCA1 a BRCA2 nie je tento opravný mechanizmus DNA. Z uvedeného vyplýva, že BRCA1, BRCA2 deficientné bunky sú výrazne senzitivné na PARPi. Približne 50 – 60 % sporadických, seróznych ca ovária s vysokým stupňom malignity má stratu funkcie proteínov, ktoré sa podieľajú na oprave DNA mechanizmom homolognej rekombinácie. Fenotypicky sa tieto nádory správajú ako nádory so zárodočnými mutáciami BRCA1, BRCA2, hoci tieto mutácie nemajú. Tento fenomén sa nazýva BRCAness, ktorý je charakterizovaný deficientnou homolognou rekombináciou. Indikácie na podanie PARPi sú: nádory so zárodočnými mutáciami tumor supresorových génov BRCA1, BRCA2; BRCAness sporadické, serózne ca ovárií s vysokým stupňom malignity bez zárodočných mutácií BRCA1, BRCA2 po ukončení 1. línievej chemoterapie na báze platiny s dosiahnutou liečebnou odpoveďou a platina-senzitívny rekurentný ca ovárií. Olaparib je prvý perorálny PARPi, ktorý bol zavedený do klinickej praxe. Výsledky klinických štúdií fázy I s olaparibom hodnotili odporučení, maximálne tolerovateľnú dávku olaparibu a liečebnú odpoveď

u pacientok s ca ovária s prítomnými BRCA mutáciami (10 – 12). Klinická štúdia fázy II u pacientok s BRCA1 a BRCA2 mutáciami a s rekurentným ca ovária hodnotila efektivitu PARPi olaparibu v dávke 400 mg. Olaparib je efektívny pri predliečenom, pokročilom BRCA1/2 pozitívnom ca ovária (13). Kays et al. (14) v klinickej štúdii fázy II potvrdili efektivitu kapsúl olaparibu v porovnaní s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom u pacientok s rezistentným alebo čiastočne platina-senzitívnym rekurentným ca ovária s prítomnými mutáciami BRCA. Prehľad kľúčových klinických štúdií s olaparibom pri ca ovária je uvedený v tabuľke 2 (15 – 21). Pacientky liečené PARPi s novo diagnostikovaným pokročilým ovarialným ca boli v klinickej štúdii SOLO-1 sledované 7 rokov. Ide o najdlhšie sledovanie pacientok liečených PARPi s novo diagnostikovaným pokročilým ca ovária. Po 7 rokoch žilo 67 % pacientok liečených olaparibom a 46,5 % pacientok v ramene s placebom. Bolo pozorované predĺžené celkové prežívanie i napriek tomu, že 44,3 % pacientok v skupine s placebom dostávalo následne PARPi. Prínos udržiavacej liečby olaparibom pretrváva aj nad rámec jej 2-ročného trvania. Pri 7-ročnom sledovaní boli nežiaduce účinky po olaparibe zhodné s nežiaducimi účinkami ako pri primárnej a sekundárnej analýze. Boli prevažne mierneho stupňa, častejšie boli v ramene s olaparibom. Závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u 21,2 % pacientok liečených olaparibom a u 13,8 % pacientok s placebom. Najčastejšie boli: anémia – 7,3 % a neutropénia 1,5 % (olaparib) verzus anémia a neutropénia 0,0 % (placebo). Výskyt MDS/AML (myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia) bol nízky a výskyt nových primárnych malignít bol medzi liečebnými skupinami vyrovnaný. Pre nežiaduce účinky bola liečba prerušená, alebo bola zníže-

Tabuľka 2. Olaparib – kľúčové klinické štúdie.

Štúdia	Liečebné ramena	Pacientky, N	Populácia	Výsledky, záver	
Štúdia 42 Fázy II ¹³	Olaparib 2x 400 mg p.o. (cps)	193	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózny karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA1, 2 mutáciami. Pacientky dostali ≥ 3 línie CHT, prítomná merateľná choroba	Objektívna odpoveď Celá populácia: 34 % Platina senzitívny: 18 % Platina rezistentný: 24 % Platina refraktérny: 14 % Platinový status neznámy: 2 %	Medián trvania odpovede (mesiace) 7,9 8,2 8,0 6,4 6,3
Štúdia 19 Fázy II ¹⁴	Olaparib 2x 400 mg p.o. (cps)	265	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózny karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor bez ohľadu na BRCA status. Pacientky dostali ≤ 2 línie CHT platinou	Medián, mesiace PFS Celá populácia: 8,4 vs 4,8 BRCAm+: 11,2 vs 4,3 BRCAwt: Čas do 1. následnej terapie Celá populácia: 13,3 vs 6,7 BRCAm+: 15,9 vs 6,2 Čas do 2. následnej terapie Celá populácia: 19,1 vs 14,8 BRCAm+: 21,4 vs 15,3 BRCAwt: 12,9 vs 6,9	Medián, mesiace Celkové prežívanie 29,8 vs 27,8 34,9 vs 30,2 24,5 vs 26,6
Štúdia Fázy II ¹⁵	Paklitaxel, karboplatina + Olaparib 2x 200 mg deň 1-10 každého cyklu, potom Olaparib 2x 400 mg Paklitaxel, karboplatina	173	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózny karcinóm ovária bez BRCA mutácií	Chemoterapia a Olaparib signifikantne predlžuje PFS v porovnaní s chemoterapiou, PFS (medián, mesiace): 12,2 vs 9,6 mesiacov	
SOLO-2 Fázy III ¹⁶	Olaparib 2x 300 mg p.o. (tbl) Placebo Randomizácia 2:1	295	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózny karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami. Pacientky dostali ≥ 2 línie CHT	Medián, mesiace PFS 19,1 vs 5,5 Olaparib signifikantne predlžuje PFS Čas do 1. následnej terapie 27,4 vs 7,2	Medián, mesiace Celkové prežívanie 51,7 vs 38,8
SOLO-3 Fázy III ¹⁷	Olaparib 2x 300 mg p.o. (tbl) CHT – monoterapia Paklitaxel Topotekan Gemcitabín	266	Pokročilý platina-senzitívny, rekurentný, karcinóm ovária s BRCA mutáciami. 2-3 línie CHT vs ≥ 4 línie CHT	Celková liečebná odpoveď: 72 % vs 51 % Prvá randomizovaná štúdia, porovnáva olaparib vs CHT bez platiny. Potvrzuje lepšiu celkovú odpoveď a PFS po olaparibe	
SOLO-1 Fázy III ¹⁸	Olaparib 2x 300 mg p.o. (tbl) Placebo Randomizácia 2:1	451	High grade serózny a endometroidný karcinóm ovária, FIGO III-IV s BRCA mutáciami. Dosiahnutá kompletná alebo parciálna remisia po 1-líniovej CHT s platinou	Hodnotenie po 3. rokoch PFS (medián, mesiace): nedosiahnutá vs 13,8 Hodnotenie po 5. rokoch PFS (medián, mesiace): 56 vs 13,8 Celkové prežívanie: údaje nezrelé Hodnotenie po 7. rokoch Klinický výrazne zlepšenie celkového prežívania: 67 % vs 46,5 %	
PAOLA-1 Fázy III ¹⁹	CHT s platinou + bevacizumab + udržiavacia liečba s bevacizumabom + Olaparib 2x 300 mg p.o. (tabl.) CHT s platinou + bevacizumab + udržiavacia liečba s bevacizumabom	573 269	High grade serózny karcinóm ovária, pacientky dosiahli liečebnú odpoveď na CHT s platinou a s bevacizumabom	PFS (medián, mesiace) Primárna operácia Bez makroskopickej choroby: 39,3 vs 22,1 Prítomná makroskopická choroba: 24,0 vs 24,2 IDS Bez makroskopickej choroby: 22,1 vs 17,7 Prítomná makroskopická choroba: 21,4 vs 16,7	

ná dávka u 11,9 % pacientok liečených olaparibom a u 3,1 % pacientok liečených placebom. Udržiavacia liečba olaparibom u pacientok s pokročilým ca ovária s BRCA mutáciami, ktoré dosiahli liečebnú odpoveď na primárnu liečbu (primárna operácia, chemoterapia paklitaxel, karboplatina), predstavuje novú štandardnú 1-líniovú liečbu (22). Všeobecne sú PARPi dobre tolerované percentuálny podiel pacientok, u ktorých je prerušená liečba PARPi pre toxicitu je relatívne nízky. Problém je rezistencia voči PARPi. Mnohé pacientky ne-

reagujú na liečbu PARPi v dôsledku získanej rezistencie. Diskutuje sa o mechanizmoch rezistencie, ktoré sa objavili špecificky pri ca ovária. Objasnenie presných mechanizmov rezistencie je nevyhnutné pre vývoj nových stratégií a na opätovnú senzibilizáciu ovariálnych, nádorových buniek na PARPi, boli preskúmané nové potenciálne koncepty prevencie proti rezistencii voči PARPi, ktoré sa vyvíjajú (tab. 3) (23). Existujú PARPi ďalšej generácie a mnoho nádejných biologických liekov, ktoré inhibujú viaceré ciele nádorovej bunky a in-

Tabuľka 3. Mechanizmus rezistencie na PARP inhibítory.

Spôsob rezistencie	Mechanizmus rezistencie
Zvýšený eflux PARPi	Nadmerná expresia efluxných púmp P-gp (P-glykoproteín)
Obnova homológnej rekombinácie	Reaktivácia BRCA1 a BRCA2 sekundárnymi mutáciami Reaktivácia BRCA1 demetyláciou promotóra Aktivita hypomorfných izoform BRCA1 Zvýšená tvorba ohnísk RAD51 (proteín pomáha pri oprave DNA) Obnova paralógov RAD51 Transkripčná upregulácia (zvýšenie počtu receptorov na povrchu cieľových buniek) HR (homológna rekombinácia) génov Opätovné získanie koncovej resekcie DNA prostredníctvom straty facilitátorov 53BP1 alebo MRE11
Obnovenie stability replikačnej vidlice (bod v ktorom dochádza k replikácii)	Inhibícia, degradácie replikačnej vidlice sprostredkovej MRE11 (gén kóduje jadrový proteín podieľajúci sa na homológnej rekombinácii a oprave dvojlátkového zlomu DNA)
Znížené zachytávanie PARP1	Strata alebo mutácie PARP1
Obnova signalizácie PARP	Strata PARG
Mechanizmy nad rámec hlavného prúdu	Zníženie regulácie základných faktorov pre NHEJ (nehomológne spájanie koncov) Posilnená aktivita MMEJ (mikrohomologicky sprostredkované spájanie koncov) Upregulácia Wnt/ β -katenínovej dráhy

hibujú rast nádoru (napr. imunoterapia – checkpoint inhibítory, látky pôsobiace na FR α a iné). Budúcnosť sú nové klinické štúdie fázy III, ktoré dajú odpoveď na otázky o špecifickom postavení a využití týchto nových liekov v liečbe ca ovárií.

Ciele

V retrospektívnej analýze sa hodnotila efektivita udržiavacej liečby olaparibom u pacientok s platina-senzitívnym rekurentným ca ovária s dosiahnutou liečebnou odpoveďou na 2. a 3. líniovú chemoterapiu s platinou. Primárnym cieľom bolo zistiť liečebnú odpoveď (response rate – RR) na udržiavaciu liečbu olaparibom. Sekundárnym cieľom bolo zistiť čas do progresie ochorenia (progression free survival – PFS), celkové prežítanie (overall survival – OS) a toxicitu.

Materiál a metódy

V rokoch 2011 – 2024 bolo v OÚSA v Bratislave liečených 8 pacientok s platina-senzitívnym rekurentným ca ovária, ktoré boli liečené udržiavacou liečbou olaparibom. Z toho malo 5 pacientok potvrdené BRCA1 a 3 pacientky BRCA2 mutácie. Prvé 4 pacientky boli liečené olaparibom v kapsulovej forme v dávke 2x 300 mg (2x 8 cps). Ďalšie 4 pacientky dostávali olaparib v tabletkovej forme v dávke 2x 300 mg (2x2 tabl). Jedine štvrtá pacientka dostávala olaparib v kapsulovej následne tabletkovej forme. Šesť pacientok dostávalo udržiavaciu liečbu olaparibom po 2-líniovej chemoterapii (štyri pacientky boli liečené kombináciou paklitaxel, karboplatina, jedna pacientka gemcitabín, karboplatina a jedna pacientka gemcitabín, cisplatina). Dve pacientky dostávali olaparib po ukončení 3-líniovej chemoterapie (jedná bola liečená kombináciou paklitaxel, karboplatina a druhá gemcitabín, cisplatina). Šesť pacientok v sledovanom súbore dostalo 6 cyklov chemoterapie a 2 pacientky 7 cyklov z dôvodu neskoršieho schválenia olaparibu zdravotnou poisťovňou. Súbežne s chemoterapiou sa aplikovala štandardná antiemetická, protialergická a hydratačná premedikácia. Histologickým vyšetrením

bol u všetkých sledovaných pacientok potvrdený „high grade“ serózný karcinóm ovárií. Iniciálne klinické štádium v čase určenia diagnózy podľa FIGO klasifikácie bolo III – IV, iba jedna pacientka mala klinické štádium IC2. Liečebná odpoveď bola hodnotená na základe fyzikálneho vyšetrenia, gynekologického vyšetrenia, hodnot onkomarkeru CA 125 (v prípade, ak nádor produkoval onkomarker) a pomocou zobrazovacích vyšetrení, najčastejšie CT vyšetrenie, ev. PET/CT alebo MRI. Ako liečebná odpoveď (response rate – RR) bola hodnotená kompletná remisia (KR) a parciálna remisia (PR) ochorenia. Stabilizáciu ochorenia (stable disease – SD) nespĺňa kritériá pre progresiu ochorenia, kompletnú ani parciálnu remisiu ochorenia. Lézie sa zväčšili > 20 % a zmenšili sa < 30 % v porovnaní so vstupným zobrazovacím vyšetrením. Progresia ochorenia (PG) sa nepovažovala za liečebnú odpoveď. PFS prežívanie bez progresie ochorenia (od začiatku liečby až po progresiu ochorenia). Celkové prežívanie (overall survival – OS) sa najčastejšie uvádza od začiatku liečby a trvá do dátumu úmrtia pacienta, alebo k dátumu vyhodnotenia súboru. U štvrtej pacientky je z onkologického hľadiska zaujímavá rodinná anamnéza. V rodine sa vyskytli viaceré nádorové ochorenia. Otcove sestry mali nádorové ochorenie, jedna mala karcinóm pľúc, druhá nevie udať typ nádoru. Sesternica mala diagnostikovaný karcinóm prsníka ako 39-ročná. Sestra vo veku 48 rokov mala potvrdený karcinóm štítnej žľazy. Matke bol tiež diagnostikovaný adenokarcinóm e loco ignoto, pravdepodobné origo dolný genitál, ováriá alebo maternica.

Výsledky

Do súboru bolo zaradených 8 pacientok s mediánom veku 49 rokov (40 – 58 rokov). Základné charakteristiky súboru pacientok uvádza tabuľka 4. Charakteristika senzitivného relapsu u sledovaných pacientok je uvedená v tabuľke 6. Primárna optimálna radikálna operácia bez reziduálneho ochorenia bola vykonaná u 3 pacientok a intervalová debulkizačná operácia u 5 pacientok. Z toho jedna pacientka namiesto inter-

Tabuľka 4. Charakteristika súboru pacientok.

Pacientky N = 8	Vek v čase dg Medián: 44 (40-58)	Histologický typ	FIGO iniciálne	Primárna operácia	1-líniová CHT (TP – paklitaxel, karbopla- tina)	IDS	Liečebná odpo- ved' na 1-líniovú CHT
I.	44	Serózný karcinóm ľavého ovária, G3, pozit. BRCA2 gén, od 5/2013	IIIC-IV? (Susp. noduly na pľúcach)	Nie Diagnostická laparoskopia, 5/2013	6 cyklov, 3 cykly NACH 5/2013-10/2013	Áno 8/2013 Histologicky: bez neoplastických zmien	KR Observácia 11/2013 - 10/2016
II.	45	Serózný karcinóm ovárií bilat., G3, pozit. BRCA1 gén, od 12/2010	IIIC	Áno 12/2010	6 cyklov, (adju- vantná CHT) 1/2011-5/2011	Nie	KR Observácia 6/2011-10/2018
III.	49	Serózný karcinóm ovárií bilat., G2, pozit. BRCA2 gén, od 2/2016	IVB	Nie Biopsia z omentálneho koláča 2/2016	6 cyklov, 3 cykly NACH 2/2016-7/2016	Áno 5/2016 Histologicky: serózný, papilárny, adenoCa, G3	KR Observácia 8/2016 - 10/2018
IV.	43	Serózný karcinóm ľavého ovária, G3, pozit. BRCA1 gén, od 8/2014	IIIC	Áno 8/2014	6 cyklov TP + bevaci- zumab 9/2014- 2/2016	Nie	KR Observácia 3/2016 - 2/2019
V.	40	Serózný karcinóm v.s. ovária, G3, pozit. BRCA1 gén, od 11/2017	IIIC-IV	Nie	8 cyklov, 6 cyklov NACH 12/2017-9/2018	Áno + HIPEC + cDDP 100mg/m ² 7/2018 Histologicky: high grade karcinóm ovára s obrazom regresie	KR Observácia 10/2018 - 12/2019
VI.	58	Serózný, papilárny karcinóm ovárií, G3, pozit. BRCA1 gén, 1/2017	IIIC-IV	Nie Diagnostická laparoskopia 1/2017	8 cyklov, 4 cykly NACH , 2-9/2017	Áno, 6/2017 Histologicky: serózný, papilárny adenoCa, G3	KR 9/2017 - 8/2019
VII.	53	Serózný, papilárny karcinóm, origo v ženskom genitáli (ovárium, tuba, primárny peritoneálny tumor), G3, pozit. BRCA2, 3/2020	IIIC-IV	Nie	9 cyklov TP, 6 cyklov NACH 3/2020- 12/2020	Áno, 3.9.2020 Laparotómia, marsu- pializácia lymfocysty v panve vpravo, 10/2020 Histologicky bez malignity	KR 1/2021 - 8/2022
VIII.	45	Serózný, karcinóm oboch ovárií, G3, pozit. BRCA1 gén, 7/2018	IC2	Áno 7/2018	6 cyklov (adju- vantná) CHT 8/2018-1/2019	Nie	KR 1/2019-10/2022

Pacientka II: 12/2010 Relaparotómia – revízia dutiny brušnej, 12/2010 VATS vpravo – iatrogénny fluidotorax vpravo, 11/2011 Ureteroskopia, dilatácia, zavedenie DJ stentu vľavo.

Primárna operácia: Abdominálna hysterektómia, totálna omentektómia, resekcia diafragmy, panvová a paraaortálna lymfadenektómia.

IDS: intervalová debulkizačná operácia. **Pacientka V:** HIPEC (hypertermická intraperitoneálna chemoterapia + cDDP 100 mg/m²), parciálna peritonektómia vpravo, stripping pravej bránice, omentektómia, cholecystektómia, apendektómia, zadná exenterácia malej panvy, parciálna resekcia rekta.

NACHT: neoadjuvantná chemoterapia. **CHT:** chemoterapia

valovej debulkizačnej operácie absolvovala HIPEC (hypertermická intraperitoneálna chemoterapia). Z celkového súboru pacientok u 5 pacientok bola vykonaná sekundárna operácia pre recidívu ováriálneho karcinómu. Päť z 8 pacientok ukončilo udržiavaciu liečbu olaparibom a 3 sú aktuálne ešte v liečbe (dĺžka udržiavacej liečby 16, 18 a 64 mesiacov). Medián dĺžky trvania udržiavacej liečby v sledovanom súbore bol 35,5 mesiaca (7 – 64 mesiacov). Jedna pacientka ukončila udržiavaciu liečbu olaparibom po 19 mesiacoch na vlastnú žiadosť. Po štyroch mesiacoch od ukončenia liečby olaparibom na základe CT vyšetrenia bola konštatovaná progresia ochorenia. Hodnoty Ca 125 boli v norme. Pacientka žije 39 mesiacov a je v starostlivosti iného zdravotného zariadenia. Z celkového počtu 8 pacientok bola u 6 pacientok potvrdená liečebná odpoveď. Všetky pacientky dosiahli kompletnú remisiu ochorenia,

ktorá pretrváva 7 – 69 mesiacov. U dvoch z 8 pacientok došlo k progresii ochorenia. U jednej bola potvrdená progresia ochorenia po troch mesiacoch od ukončenia liečby olaparibom. U druhej pacientky došlo k progresii ochorenia počas liečby olaparibom (po 7 mesiacoch liečby). Pacientka exitovala na progresiu základného ochorenia 16 mesiacov od ukončenia liečby olaparibom. Medián PFS je 38 mesiacov (7 – 69 mesiacov). Medián celkového prežívania bol 42,5 mesiaca (16 – 69 mesiacov).

Diskusia

Za posledné roky nastal výrazný zlom v primárnej liečbe a v liečbe platina-senzitívneho rekurentného karcinómu ovária. Do liečby boli inkorporované nové ciele lieky, hlavne antiangiogénne látky a PARP inhibítory, ktoré výrazne zvýšili možnosti liečby karcinómu

Tabuľka 6. Senzitívny relaps. Všetky pacientky mali prítomné BRCA mutácie.

Pacientky Senzitívny relaps	Sekundárna operácia	2-líniová CHT	Liečebná odpoveď	Ďalšie operácie	3-líniová CHT	Liečebná odpoveď	Udržiavacia liečba, olaparib cps 2x 400 mg	Liečebná odpoveď	Toxicita
I. Po 36 mesiacoch	Áno, 1/2017 Histologicky: mts serózneho adenoCa ovária do podkožia, G3	6 cyklov TP (od 3.c. cDDP - alergiu) 2/2017-6/2017 Olaparib nebol schválený poisťovňou	KR Observácia 6/2017 - 5/2018 11 mesiacov	Áno, 3.7.2018 Histologicky: mts serózneho adenoCa ovária, G3	7 cyklov gemcitabín, cDDP 8/2018-2/2019	KR	3/2019-2023	KR	Nezávažná, občas mierna ťažoba na žalúdku, slabosť
II. Po 88 mesiacoch	Áno, 11/2018 Histologicky: mts serózneho adenoCa, G3	6 cyklov TP 12/2018-4/2019	KR				6/2019-2023	KR	Nezávažná
III. Po 26 mesiacoch	Áno, 11/2018 Histologicky: mts serózneho adenoCa ovária do podkožia, G3	6 cyklov TP 1/2019-5/2019	KR				6/2019-2023	KR	Nezávažná
IV. Po 35 mesiacoch		7 cyklov TP 3/2019-6/2019	KR				8/2019 do súčasnosti	KR	Anémia Rastový faktor Opakovane transfúzie erymasy
V. Po 16 mesiacoch		6 cyklov TP 12/2019-4/2020	KR Observácia 5/2020 11/2020 6 mesiacov		6 cyklov gemcitabín, cDDP 26.11.2020-20.4.2020	PR	Tabletková forma 2x 300 mg 6/2021-1/2022 6 mesiacov	Progresia Exitus 5/2023	Nezávažná, občas mierna ťažoba na žalúdku
VI. Po 23 mesiacoch	Áno, 10/2019 Histologicky: mts serózneho karcinómu, G3	6 cyklov gemcitabín + cDDP 1-6/2020	Perzistencia ochorenia	Áno, 11/2020	7 cyklov paklitaxel, karboplatina 11/2020-4/2021	PR	Tabletková forma 2x 300 mg 9/2021-3/2023 Pacientka na vlastnú žiadosť ukončila liečbu	Progresia Po 4 mesiacoch od ukončenia liečby	Nezávažná, občas mierna ťažoba na žalúdku, slabosť
VII. Po 27 mesiacoch	Áno, 10/2022 Histologicky: infiltrácia tkaniva štruktúrami serózneho karcinómu, G3	6 cyklov gemcitabín karboplatina 11/2022-4/2023	PR				Tabletková forma 2x 300 mg 6/2023 - doteraz Prechodne redukcia dávky pre infekty, úzkostné stavy t.č. dávkovanie: 300-0-150 mg	KR	Nezávažná občas mierna ťažoba na žalúdku, slabosť
VIII. Po 20 mesiacoch		6 cyklov gemcitabín, karboplatina 11/2022-3/2023	Takmer KR				Tabletková forma 2x 300 mg, 8/2023 - doteraz	KR	Dobrá tolerancia, bez toxicity

Sekundárna operácia: metastazektómia. **Pacientka III:** splenektómia, metastazektómia.
Ďalšia operácia: metastazektómia.

ovária a prispeli k rozvoju individuálnych liečebných stratégií. I napriek uvedenému optimizmu je mortalita na ovariálny karcinóm stále pomerne vysoká. Hoci karcinóm ovária je chemosenzitívne ochorenie, často dochádza k recidíve ochorenia a k rezistencii voči cytosta-

tikám. Na indikáciu PARP inhibítorov je dôležité poznať BRCA status. Dôležitý parameter je senzitivita na platinu. Všeobecne sú PARP inhibítory dobre tolerované, percentuálny podiel pacientok, u ktorých je prerušená liečba PARP inhibítorom pre toxicitu, je relatívne nízky.

Olaparib je prvý perorálny PARP inhibítor. V mnohých klinických štúdiách udržiavacia liečba olaparibom preukázala významnú protinádorovú aktivitu. Pri recidivujúcom seróznom karcinóme vaječníkov citlivom na platínu udržiavacia liečba olaparibom významne zlepšila prežitie bez progresie v porovnaní s kontrolnou skupinou (štúdia 19, fázy II, Štúdia fázy II, SOLO-2 fázy III, SOLO-3 fázy III) (15 – 18). Olaparib v kombinácii s chemoterapiou má významný účinok pri liečbe pokročilých nádorov vaječníkov, prsníka a iných solídnych nádorov. Existujú PARP inhibítory ďalšej generácie, ktoré sú predmetom klinických štúdií. Problém je rezistencia na PARP inhibítory. Diskutuje sa o mechanizmoch rezistencie, ktoré sa objavili špecificky pri karcinóme ovária. Objasnenie presných mechanizmov rezistencie je nevyhnutné pre vývoj nových stratégií a na opätovnú senzibilizáciu ovariálnych nádorových buniek na PARP inhibítory. V našom, hoci malom súbore pacientok s platina-senzitívnym rekurentným karcinómom ovária s prítomnými BRCA1, BRCA2 mutáciami sme dokázali efektivitu udržiavacej liečby olaparibom po 2-líniovej a 3-líniovej chemoterapii na báze platiny. Z 8 pacientok na liečbu odpovedalo 6 pacientok s dosiahnutím kompletnej remisie ochorenia. Tri pacientky sú aktuálne v liečbe (16, 18 a 64 mesiacov). U dvoch pacientok nastala progresia ochorenia, jedna pacientka exitovala na progresiu základného ochorenia. Medián PFS bol 38 mesiacov (7 – 69 mesiacov) a medián celkového prežívania bol 42,5 mesiaca (16 – 69 mesiacov). Udržiavaciu liečbu olaparibom pacientky tolerovali celkom dobre. Toxicita bola častá, ale nezávažná. Najčastejšie pacientky udávali bolesti žalúdka, miernu slabosť. Jedna pacientka nemala žiadne nežiaduce účinky liečby. U jednej pacientky bola prechodne počas liečby potvrdená anémia. Opakovane bola podaná transfúzia erytrocytovej masy a rastový faktor – erytropoetín. Dávkovanie olaparibu bolo prechodne upravené – opakovaná redukcia dávky, dokonca prechodne bola aj udržiavacia liečba prerušená. Hoci ide o veľmi malý súbor pacientok, naše výsledky sú porovnateľné s výsledkami publikovanými v literatúre (15 – 19).

Záver

Záverom treba povedať, že PARPi sú veľmi sľubné v liečbe ca ovárií. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARPi, ako udržiavacia liečba v rôznych líniah liečby ca ovárií, čo znamená revolúciu v liečbe žien s ca ovárií. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARPi (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného ca ovária. Na konci roku 2020 na základe záverov klinických štúdií fázy III – SOLO-1, PRIMA a PAOLA-1 bola schválená udržiavacia liečba PARPi pri novo diagnostikovanom ca ovária s prítomnými BRCA mutáciami. Začína sa nová éra v liečbe ca ovária. Olaparib, prvý PARPi, ktorý bol schválený pre udržiavaciu liečbu u pacientok s novo diagnostikovaným pokročilým ca ovárií s BRCA mutáciami, predstavuje nový liečebný štandard. Existujú PARPi ďalšej generácie a mnoho nádejných biologických lie-

kov, ktoré inhibujú viaceré ciele nádorovej bunky a inhibujú rast nádoru (napr. imunoterapia – checkpoint inhibítory, látky pôsobiace na FR α a iné). Perspektívne sú nové klinické štúdie fázy III, ktoré môžu dať odpoveď na otázky o špecifickom postavení a využití týchto nových liekov v liečbe ca ovárií. PARPi majú jasný benefit pre pacientky s ca ovária s BRCA mutáciami.*

***Vyhlasenie o ľudských právach:** Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Informovaný súhlas: Autori publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov štúdie bol získaný informovaný súhlas.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. FERLAY J, ERVIK M, LAM F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ REGISTER SR – prezentácia výstupov <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>
3. ONDRUŠOVÁ M, KYSELICOVÁ A, SUCHANSKÝ M. Aktualizácia vybraných epidemiologických indikátorov zhubných nádorov vaječníka v SR. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.
4. BEREK SJ, RENZ M, KEHOE MS, et al. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021, 155 (S1): 61 – 85. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
5. LI X, LI Z, MA H, et al. Ovarian cancer: Diagnosis and treatment strategies (Review). *Oncol Lett* 2024, 28 (3): 441. DOI: 10.3892/ol.2024.14574.
6. KURMAN RJ, SHIH IM. Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010, 34 (3): 433 – 443. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
7. HOHN AK, BRAMBS CE, HILLER GGR, et al. 2020 WHO classification of female genital tumors, *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021, 81 (10): 1145 – 1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279.
8. ROSE MJ, BURGESS T, O'BYRNE K, et al. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Front Cell Dev Biol* 2020, 8: 564601. DOI: 10.3389/fcell.2020.564601.
9. BANERJEE S, KAYE SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential, *Clin Cancer Res* 2013, 19 (5): 961–968. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2243.
10. YAP TA, BOSS DS, FONG PC, et al. First in human phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of polyADP-ribose polymerase (PARP) in cancer patients (p), including BRCA1/2 mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2007, 25 (18S): abstr. 3529.
11. FONG PC, BOSS DS, CARDEN CP, et al. AZD281 (KU-0059436) A PARP (poly ADP-Ribose-polymerase) inhibitor with single-agent anticancer activity in patient with BRCA deficient ovarian cancer: results from a phase 1 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008, 26: 5510.
12. FONG PC, BOSS DS, YAP TA, et al. Inhibition of poly (ADP) ribose polymerase in tumours from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009, 361 (2): 123–134. DOI: 10.1056/NEJMoa0900212.

-
13. AUDEH MW, CARMICHAEL J, PENSON RT, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA 1 or BRCA 2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof of concept trial. *Lancet* 2010, 376 (9737): 245–251. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60893-8.
 14. KAYE SS, SIU LL, JASSEM J, et al. Brivanib(b)inadvanced ovarian cancer (oc): Subset results of a phase 2 randomized discontinuation trial (rdt). *Ann Oncol* 2012, 23 (S9): 319.
 15. DOMCHEK SM, AGHAJANIAN C, SHAPIRA-FORMMER R. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016, 140 (2): 199 – 203. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.020
 16. LEDERMANN JA, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012, 366 (15): 1382–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.
 17. OZA AM, CIBULA D, OAKNIN A, et al. Olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (P/C) followed by olaparib maintenance treatment in patients (pts) with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSRSOC):a randomized, open- label phase II study. *J Clin Oncol* 2012, 30 (15, Suppl): abstr 5001.
 18. PUJADE-LAURINE E, LEDERMANN JA, SELLE F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017, 18 (9): 1274–1284. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
 19. PENSON RT, VALENCIA VV, CIBULA D, et al. Olaparib versus non platinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(11):1164 – 1174. DOI: 10.1200/JCO.19.02745.
 20. MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018, 379 (26): 2495 – 2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
 21. RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019, 381 (25): 2416 – 2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
 22. Di SILVESTRO P, BANERJEE S, COLOMBO N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: The SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 2023, 41 (3): 609–617. DOI: 10.1200/JCO.22.01549.
 23. BIEGALA L, MARCZAK A, ROGALSKA A, et al. PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: Underlying mechanisms and therapeutic approaches targeting the ATR/CHK1 pathway. *Biochem Biophys Acta Rev Cancer* 2021, 1876 (2): 188633. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188633.

Do redakcie došlo 31. 1. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:
Doc. RNDr. PhDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH.
Fakulta verejného zdravotníctva
Slovenská zdravotnícka univerzita
Limbová 12
833 03 Bratislava
E-mail: martina.ondrusova@hotmail.com