

# Ishodi liječenja bolesnica s recidivom BRCA mutiranog karcinoma jajnika u KBC-u Split

---

**Pešo, Mirko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:452441>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirko Pešo**

**ISHODI LIJEČENJA BOLESNICA S RECIDIVOM BRCA MUTIRANOG  
KARCINOMA JAJNIKA U KBC-U SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Branka Petrić Miše, dr.med.**

**Split, listopad 2021.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Rak jajnika .....	2
1.2. Epidemiologija i etiologija raka jajnika.....	2
1.3. Patohistološka klasifikacija raka jajnika.....	3
1.4. Molekularne osobitosti raka jajnika .....	4
1.5. Klinička slika raka jajnika .....	5
1.6. Dijagnostika raka jajnika .....	5
1.7. Određivanje stupnja proširenosti bolesti .....	6
1.8. Prognostički čimbenici .....	8
1.9. Liječenje raka jajnika .....	9
1.9.1. Kirurško liječenje raka jajnika .....	9
1.9.2. Sistemno liječenje raka jajnika.....	10
1.9.2.1. Prvolinijsko sistemno liječenje raka jajnika .....	10
1.9.2.2. Sistemno liječenje recidiva raka jajnika .....	11
1.9.2.2.1. PARP inhibitori u liječenju recidiva raka jajnika .....	13
1.10. Praćenje bolesnica s rakom jajnika tijekom i nakon onkološkog liječenja .....	14
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	15
<b>3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	17

3.1. Ispitanice.....	18
3.2. Mjesto studije.....	18
3.3. Prikupljeni podatci .....	18
3.4. Etička načela .....	19
3.5. Statistički postupci .....	19
3.6. Opis istraživanja.....	20
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>21</b>
4.1. Učinkovitost liječenja.....	25
4.2. Podnošljivost liječenja.....	31
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>32</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>39</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>41</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>51</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>53</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>55</b>



*Hvala obitelji i prijateljima koji su uvijek bili uz mene. Hvala mojoj mentorici koja je zalaganjem i odabirom teme omogućila nastanak ovog rada.*

## POPIS KRATICA

BER – mehanizam ekscizije (izrezivanja) baza od engl. *Base Excision Repair*

BRCA1 – gen sklonosti za rak dojke 1 od engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene 1*

BRCA2 – gen sklonosti za rak dojke 2 od engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene 2*

CA-125 – karcinomski antigen 125 od engl. *Cancer Antigen 125*

CNV – varijacije broja kopija od engl. *Copy Number Variations*

CR – kompletan (potpuni) odgovor od engl. *Complete response*

CTCAE – uobičajeni terminološki kriteriji za neželjene događaje od engl. *Common Terminology Criteria for Advance Events*

ECOG – istočna zadružna onkološka grupa od engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*

FIGO – međunarodno udruženje ginekologa i obstetričara od franc. *Federation Internationale de Gynecologieet d'Obsterique*

HE4 – ljudski epididimalni protein 4 od engl. *Human Epididymal Protein 4*

HER2 – receptor ljudskog epidermalnog čimbenika rasta od engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor*

HR – omjer rizika od engl. *Hazard Ratio*

HRD – nedostatak homologne rekombinacije od engl. *Homologous Recombination Deficiency*

IQR – interkvartilni raspon od engl. *Interquartile Range*

LOH – gubitak heterozigotnosti od engl. *Loss Of Heterozygosity*

MDT – multidisciplinarni tim

MRI – magnetna rezonancija od engl. *Magnetic Resonance Imaging*

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija od engl. *Multislid Computed Tomography*

OS – ukupno preživljenje od engl. *Overall Survival*

PARPi – inhibitori PARP enzima od engl. *Poly (ADP-ribose) Polymerase inhibitors*

PD – progresija (napredovanje) bolesti od engl. *Progressive Disease*

PET – pozitronska emisijska tomografija od engl. *Positron Emission Tomography*

PFI – platina-slobodni interval od engl. *Platina-Free Interval*

PFS – preživljenje do progresije (napredovanja) bolesti od engl. *Progression Free Survival*

PR – djelomični odgovor od engl. *Partial Response*

PS – procjena opće sposobnosti od engl. *Preformance Status*

QoL – procjena kvalitete života od engl. *Quality of Life*

R0 – potpuna resekcija bez ostatne bolesti od engl. *Residual disease 0*

RECIST – kriteriji za ocjenjivanje odgovora u solidnim tumorima

od engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

SD – stabilna bolest od engl. *Stable Disease*

SNV – varijante pojedinačnih nukleotida od engl. *Single Nucleotide Variants*

TFST – razdoblje od početka liječenja do početka terapije za prvi recidiv od engl. *Time to First Subsequent Therapy*

TSST – razdoblje od početka liječenja do početka terapije za drugi recidiv od engl. *Time to Second Subsequent Therapy*

TTD – vrijeme za prekid terapije olaparibom od engl. *Time To Olaparib Discontinuation*

## **1. UVOD**

## 1.1. RAK JAJNIKA

Jajnici su parni organi smješteni u maloj zdjelici, po jedan sa svake strane maternice. U potpunosti su obavijeni potrbušnicom i leže u blizini jajovoda. Dio su unutrašnjeg reproduktivnog sustava žene. Glavne funkcije jajnika su proizvodnja jajnih stanica i ženskih spolnih hormona (1).

Rak jajnika je zloćudni tumor koji potječe od različitih stanica jajnika, stoga predstavlja vrlo heterogeni entitet. U ranom stadiju bolest je asimptomatska, dok su u kasnom stadiju simptomi nespecifični pa se najčešće dijagnosticira u uznapredovaloj fazi. Zbog toga predstavlja najveći uzrok smrtnosti među ginekološkim tumorima i veliki javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama svijeta (2).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA RAKA JAJNIKA

Rak jajnika je relativno rijedak tumor. Prema podacima Hrvatskog registra za rak, učešće raka jajnika, jajovoda i potrbušnice čini 4% dijagnosticiranih tumora kod žena. U Hrvatskoj su 2018. godine dijagnosticirane 462 žene s rakom jajnika, dok je 308 umrlo od te bolesti (3).

Bolest se najčešće prezentira u kasnom stadiju pa je petogodišnje preživljenje u Hrvatskoj nisko i iznosi oko 36% (4). Najbolje preživljenje imaju bolesnice s ranim stadijem bolesti koji se dijagnosticira samo u 15% slučajeva (2). Od raka jajnika najčešće oboljevaju žene u 6. i 7. desetljeću života. Pojavnost raka jajnika izravno je razmjerna broju ovulacija i upalnom bolešću zdjelice. Stoga se u negenetičke čimbenike rizika ubrajaju nuliparnost, rana menarha/kasna menopauza, starija dob pri prvom porođaju (>35 godina), dugotrajno liječenje neplodnosti i endometrioza. Genetičke čimbenike rizika predstavlja obiteljska opterećenost mutacijama BRCA1 (engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene 1*) i BRCA2 (engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene 2*) gena te povezanost karcinoma jajnika s nasljednim nepolipoznim karcinomom kolona (2).

Rak jajnika je raznovrsna bolest. Rak epitelnih stanica (karcinom) je najčešći s učestalošću od 80%. Najveći dio karcinoma čini cistadenokarcinom, a ostatak predstavljaju endometrioidni, mucinozni, svjetlostanični, nediferencirani i Brennerov karcinom. Ostalih 20% raka jajnika može potjecati iz zametnih stanica (germinomi), stanica strome i spolnog tračka ili je riječ o metastazama karcinoma drugih sijela u jajnik (2).

### 1.3. PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA RAKA JAJNIKA

Na osnovi staničnog tipa, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2003. godine, karcinomi jajnika se dijele na (5):

- Serozne - benigne (cistadenom), borderline, maligne (serozni adenokarcinom)
- Mucinozne - benigne, borderline, maligne
- Endometrioidne - benigne, borderline, maligne
- Svijetlostanične - benigne, borderline, maligne
- Karcinome prijelaznog epitela - Brennerov tumor, borderline Brennerov tumor, maligni Brennerov tumor, karcinom prijelaznog epitela (ne-Brenner tipa)
- Karcinome pločastih stanica
- Miješane karcinome – adenosarkom, karcinosarkom (prije miješani Müllerov tumor)
- Nediferencirane karcinome

Najučestaliji su serozni karcinomi s učešćem od 60 – 80% (6). Studija iz 2008. godine je pokazala da je karcinom jajnika heterogena bolest koja se ne razlikuje samo po histološkom tipu nego i kliničkim karakteristikama i biološkom ponašanju (7). Od tada je napredovalo shvaćanje molekularne biologije tumora jajnika i nove spoznaje su dovele do definiranja modela patogeneze karcinoma jajnika. Danas se karcinomi jajnika dijele u dvije kategorije (tip 1 i tip 2) (5, 7). U tip 1 spadaju tumori niskog zloćudnog potencijala: nisko zloćudni serozni, endometrioidni, mucinozni, klarocelularni i maligni Brennerov tumori (6). Riječ je o tumorima niskog gradusa malignosti. Oni se polagano razvijaju iz dobro definiranih prekursorskih lezija te češće prezentiraju u ranim stadijima (8). Tumori jajnika tipa 2 su karakterizirani kao visoko zloćudni agresivni tumori koji nemaju prekursorske lezije. Među tumore jajnika tipa 2 spadaju serozni i endometrioidni karcinomi visokog gradusa, maligni miješani mezodermalni tumori te nediferencirani tumori (6). Tumori tipa 2 se zbog svoje agresivnosti najčešće dijagnosticiraju u uznapredovalim stadijima (8).

#### 1.4. MOLEKULARNE OSOBITOSTI RAKA JAJNIKA

BRCA1 i BRCA2 su tumor supresor geni (9). Humani BRCA1 gen nalazi se na dugom kraku kromosoma 17, a BRCA2 se nalazi na dugom kraku kromosoma 13 (10). Skolnick i suradnici su devedesetih godina prošlog stoljeća klonirali BRCA1 i BRCA2 gene što je omogućilo daljnja istraživanja strukture gena i njihove uloge u karcinogenezi (11).

Postoje razne varijante u genskim sekvencama BRCA gena. Razlikujemo promjene pojedinačnih nukleotida (engl. *Single Nucleotide Variants* - SNV), kratke delecije i umetanja (manje od 50 parova baza) te produžene delecije i duplikacije odnosno varijacije broja kopija (engl. *Copy Number Variations* - CNV) (11). Također, varijante mogu biti zametne (naslijeđene od roditelja) i somatske (nastale u procesu razvoja organizma). Prema kliničkom značaju sve varijante BRCA gena možemo podijeliti na patogene, vjerojatno patogene, varijante neizvjesnog značaja, vjerojatno dobroćudne i dobroćudne (12).

Za stanice koje nose patogenu varijantu BRCA gena ključni događaj u okviru karcinogeneze može biti gubitak heterozigotnosti (engl. *Loss Of Heterozygosity* - LOH), odnosno prijelaz jedne ili više točkastih mutacija i kratkih varijanti iz heterozigotnog u homozigotno stanje. U istraživanju Kechina i suradnika LOH je pronađen u 70% bolesnica s karcinomom jajnika (12).

BRCA1 i BRCA2 geni doprinose popravku DNA i regulaciji transkripcije kao odgovor na oštećenje DNA. BRCA proteini su potrebni za održavanje kromosomske stabilnosti kroz zaštitu genoma od oštećenja te reguliraju gene ključne u popravku DNA, u regulaciji staničnog ciklusa i apoptoze (9). Gubitkom funkcije ovih gena, stanice nisu u mogućnosti uspješno popraviti dvostruke lomove DNA putem homologne rekombinacije što rezultira defektnom homolognom rekombinacijom (engl. *Homologous Recombination Deficiency* - HRD) (13).

Nije u potpunosti jasno zašto se predispozicija za karcinom kod postojanja BRCA mutacija najviše učituje na tkivo dojke i jajnika. Moguće je da su epiteli dojke i jajnika posebno osjetljivi na proliferativne promjene tkiva koje nastaju učešćem hormona (9).

Meta-analiza iz 2007. godine pokazala je da rizik za razvoj karcinoma jajnika kod nositeljica BRCA1 mutacije do 70. godine života bio 40% , a kod BRCA2 mutacije 18% (14).

## 1.5. KLINIČKA SLIKA RAKA JAJNIKA

Jedan od razloga zašto se rak jajnika najčešće prepoznaje tek u kasnijim stadijima je kasno javljanje i nespecifičnost tegoba (15). Simptomi nastaju zbog lokalne invazije tumora, širenja *per continuitatem* po trbušnoj šupljini i potrbušnici te limfogenog širenja u zdjelične i paraaortalne limfne čvorove. Najčešće prijavljen simptom je nadutost, potom bol u zdjelici, povećanje obujma trbuha te osjećaj sitosti (16). Prema anketi u kojoj je sudjelovalo 1709 žena s dijagnosticiranim rakom jajnika, 72% ih je prijavilo abdominalnu bol, nadutost, umor, boli u leđima, konstipaciju ili urinarne tegobe koje su trajale 3 mjeseca ili dulje prije dijagnoze (16). Rak jajnika se može prezentirati paraneoplastičnim sindromom kao subakutna cerebelarna degeneracija ili nagli nastanak seboroične keratoze (Leser-Trelatov znak) i migratorne venske tromboze (Trousseauov sindrom) (17). Metastatska bolest se očituje simptomima veznim za mjesto presadnica. Ascites je vezan uz peritonealne presadnice i može dovesti do različitog stupnja dispneje. Presadnice raka jajnika treći su najčešći uzrok malignog pleuralnog izljeva kod žena (18, 19).

## 1.6. DIJAGNOSTIKA RAKA JAJNIKA

Kod žena s adneksalnim masama, neobjašnjivim napuhivanjem trbuha, izmjenama pražnjenja crijeva, nenamjernim gubitkom tjelesne težine ili boli u abdomenu valja posumnjati na rak jajnika. Obiteljska anamneza nam govori o potencijalnom familijarnom obliku bolesti ako bolesnica ima bliže srodnike s rakom dojke i/ili jajnika. Ginekološki pregled, palpacija i transvaginalni ultrazvuk pomažu u definiranju veličine, položaja, konzistencije i pomičnosti jajnika i okolnih struktura. Palpabilne adneksalne mase kod premenopausalnih žena obično su dobroćudne naravi za razliku od postmenopausalnih žena gdje su češće zloćudne i zahtijevaju kiruršku eksploraciju u dijagnostičkom postupku (20).

Još uvijek nemamo adekvatan probir za rano otkrivanje raka jajnika. Ne preporuča se korištenje tumorskog biljega CA-125 (karcinomski antigen 125) za probir asimptomatskih bolesnica jer može biti povišen u brojnim patološkim nezloćudnim stanjima poput endometrioze, upalne bolesti zdjelice, ciroze jetre, peritonitisa, pleuritisa i pankreatitisa, ili kod drugih zloćudnih bolesti poput karcinoma probavnog sustava (15). Kod postmenopausalnih žena s asimptomatskim masama u zdjelici povišena razina CA-125 ima osjetljivost 97% i specifičnost 78% za karcinom jajnika (21). Kod takvih žena povišeni CA-125 uz morfološki nalaz suspektih tumorskih masa



predstavlja indikator za kiruršku eksploraciju jajnika (21, 22). Drugi tumorski biljeg koji nije zastupljen u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao CA-125, HE4 (engl. *Human Epididymal Protein 4*), pokazuje visoku specifičnost u razdvajanju dobroćudnih od zloćudnih masa u zdjelici kod žena s povišenim vrijednostima CA-125 (23).

Transvaginalni ultrazvuk, višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. *Multislide Computed Tomography* - MSCT) i magnetska rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging* - MRI), daju informacije o točnim dimenzijama promjena na jajniku, odnosa navedenih promjena s okolnim strukturama te detekciji infiltriranih zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova. Stoga MSCT i MRI danas koristimo u procjeni stupnja proširenosti bolesti. Pozitronska emisijska tomografija (engl. *Positron Emission Tomography* - PET) pomaže u diferenciranju dobroćudnih od zloćudnih promjena, te u detekciji ostatne i povratne bolesti (24). Dijagnoza bolesti se postavlja patohistološkom analizom uzorka nakon eksplorativne laparotomije, laparoskopije ili nakon biopsije tumora. U rijetkim slučajevima dijagnoza se može postaviti i nakon citološke analize uzorka ascitesa i izrade citološkog bloka (25).

## **1.7. ODREĐIVANJE STUPNJA PROŠIRENOSTI BOLESTI**

Slikovnom dijagnostikom i kirurškim zahvatom određuje se stupanj proširenosti bolesti i o njemu ovisi odluka o načinu liječenja. Klinički stadij i prognoza bolesti određuju se prema FIGO klasifikaciji (franc. *Federation Internationale de Gynecologieet d'Obstetrique* - Međunarodno udruženje ginekologa i obstetričara) iz 2013. godine (Tablica 1). U Tablici 1 je navedena i TNM klasifikacija karcinoma jajnika koja se često koristi pored FIGO klasifikacije (26).

**Tablica 1.** FIGO klasifikacija karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice

I	T1, N0, M0	Tumor ograničen na jajnik/e ili jajovod/e
IA	T1a, N0, M0	Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice
IB	T1b, N0, M0	Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice
IC	T1c, N0, M0	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovoda, s jednom od sljedećih osobitosti:
	IC1 T1c1, N0, M0	Kirurška ruptura kapsule
	IC2 T1c2, N0, M0	Spontana ruptura kapsule ili tumor na površini jajnika ili jajovoda
	IC3 T1c3, N0, M0	Zloćudne stanice u ascitesu ili ispirku potrbušnice
II	T2, N0, M0	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda uz širenje tumora na organe zdjelice ili primarni karcinom potrbušnice
IIA	T2a, N0, M0	Širenje i/ili implantati na maternicu i/ili jajovode i/ili jajnike
IIB	T2b, N0, M0	Širenje na ostale organe zdjelice
III	T1/2, N1, M0	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda, ili primarni karcinom potrbušnice, sa citološki i histološki potvrđenim širenjem na potrbušnicu izvan zdjelice i/ili presadnice u retroperitonealne limfne čvorove
IIIA1		Pozitivni retroperitonealni limfni čvorovi (citološki ili histološki dokazani)
IIIA1(i)		Presadnice do 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA1(ii)		Presadnice veće od 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA2	T3a2, N0/1, M0	Mikroskopsko izvanzdjelično širenje po potrbušnici s ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova
IIIB	T3b, N0/1, M0	Makroskopske presadnice po potrbušnici izvan zdjelice do 2 cm u najvećoj dimenziji, s ili bez presadnica u retroperitonealne limfne čvorove
IIIC	T3c, N0/1, M0	Makroskopske presadnice po potrbušnici izvan zdjelice veće od 2 cm u najvećoj dimenziji, s ili bez presadnica u retroperitonealne limfne (uključuje širenje tumora na kapsulu jetre i slezene bez parenhimne infiltracije istih)
IV		Udaljene presadnice
IVA		Maligne stanice u pleuralnom izljevu
IVB	aT,aN,M1	Parenhimne presadnice i presadnice u izvan-abdominalne organe (uključuje ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan abdomena)

## 1.8. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

Klinički stadij tumora opisan FIGO klasifikacijom (Tablica 1) predstavlja najvažniji prognostički čimbenik. Tablica 2 prikazuje vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja raka jajnika obzirom na FIGO stadij bolesti (27).

**Tablica 2.** Postotak petogodišnjeg preživljenja s obzirom na FIGO stadij karcinoma jajnika

Stadij	IA	IB	IC	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
Preživljenje	94%	92%	85%	78%	73%	59%	52%	39%	17%

Histološki podtip tumora i njegov stupanj diferenciranosti (gradus) su važni čimbenici koji utječu na tijek bolesti. Zbog relativne kemorezistencije, svijetlostanični i mucinozni tip epitelnog raka jajnika spadaju u negativne prognostičke čimbenike (15). Niz kliničkih studija i meta analiza je potvrdio da je za prognozu bolesti važno postoperativno odrediti status ostatne bolesti (28). Nakon kirurškog liječenja, ako se postigne potpuna resekcija tumora bez ostatne bolesti, preživljenje bolesnica je najmanje dvostruko dulje u odnosu na bolesnice s ostatnom bolešću bilo kakvog opsega (28). Optimalnom citoredukcijom smatra se citoredukcija bez makroskopski vidljive ostatne bolesti i ona predstavlja pozitivan neovisan prognostički čimbenik povezan s duljim ukupnim preživljenjem (29, 30). Također, prognostičku vrijednost imaju i testovi koji procjenjuju stanje bolesnica poput testa opće sposobnosti (engl. *Performance Status* - PS) i testa kvalitete života (engl. *Quality of Life* - QoL) (31).

## 1.9. LIJEČENJE RAKA JAJNIKA

O liječenju i praćenju bolesnica odlučuje multidisciplinarni tim (MDT) za ginekološke tumore uzimajući u obzir osobitosti bolesnice (dob, opće stanje i komorbiditete) kao i obilježja samog tumora (stadij bolesti, histološki tip i stupanj zloćudnosti tumora, status homologne rekombinacije, odnosno BRCA gena) kao i odgovor na prethodno liječenje ako se radi o povratu bolesti (2).

### 1.9.1. Kirurško liječenje raka jajnika

Razlikujemo primarno kirurško liječenje i liječenje povrata bolesti (2). Opseg i slijed kirurškog liječenja raka jajnika ovisi o općem stanju bolesnice i kliničkom stadiju bolesti. Ako bolest nije jako uznapredovala (FIGO I, II i početni III), ako je bolesnica prema mišljenju ginekologa-operatera operabilna i dobrog općeg stanja, liječenje počinje primarnim citoreduktivnim zahvatom. Operativni zahvat uključuje laparotomiju i uzimanje uzorka ascitesa ili peritonealnog ispirka za citološku analizu. Nakon toga slijedi totalna abdominalna histerektomija i bilateralna salpingo-ooforektomija. Uklanja se omentum, zdjelčni i paraaortalni limfni čvorovi te se pregledaju svi organi zdjelice i abdomena. Pregleda se sva dostupna površina potrbušnice. Uzimaju se biopsije potrbušnice zdjelice, potrbušnice parakolično, subdijafragmalno i sa svih suspektnih područja. Cilj zahvata jest potpuna resekcija bez ostatne bolesti (engl. *Residual disease 0 - R0*) (32). Kod mlađih bolesnica u ranom stadiju IA koje žele sačuvati plodnost u obzir dolazi i jednostrana salpingo-ooforektomija.

U slučaju uznapredovale bolesti, kada je nemoguće provođenje primarne citoreduktivne kirurgije, nakon patohistološke potvrde bolesti, liječenje započinjemo neoadjuvantnom kemoterapijom (32). Cilj neoadjuvantne kemoterapije je smanjenje tumorske mase kako bi se što sigurnije i kvalitetnije provela intervalna citoredukcija (33).

Učinkovitost odgođenog citoreduktivnog zahvata (engl. *Interval Debulking*) gdje se najprije ordinira neoadjuvantna kemoterapija a potom operacija, je podjednaka primarnoj citoredukciji koju slijedi adjuvantno onkološko liječenje (33). Intervalni citoreduktivni zahvat manje je invazivan te ima manju pojavnost komplikacija od primarnog (33).

Još uvijek je upitna vrijednost sekundarne kirurške citoredukcije u liječenju recidiva raka jajnika koju slijedi sistemno onkološko liječenje. Čini se da je kirurška citoredukcija prilikom prvog

platina-osjetljivog recidiva bolesti koji nije praćen ascitesom i prethodnom radioterapijom zdjelice, u slučaju polučene resekcije bez ostatne bolesti, povezana s poboljšanjem preživljenja, kako preživljenja do progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival - PFS*) tako i ukupnog preživljenja (engl. *Overall Survival - OS*) (34).

## **1.9.2. Sistemno liječenje raka jajnika**

Sistemno liječenje raka jajnika uključuje kemoterapiju, imunoterapiju bevacizumabom i ciljanu terapiju PARP inhibitorima. Karcinom jajnika je kemoosjetljiv tumor stoga se u sistemnom liječenju koristi kemoterapija. Sistemno liječenje se može ordinirati u prvoj liniji prije operacije (neoadjuvantna kemoterapija) i postoperativno (adjuvantna kemoterapija) te u narednim linijama liječenja nakon dijagnoze i/ili operacije recidiva bolesti (28). Zlatnim standardom u liječenju karcinoma jajnika smatra se kemoterapija temeljna na pripravcima platine (cisplatin i karboplatin) i taksanima (paklitaksel) (2).

### **1.9.2.1. Prvolinijsko sistemno liječenje raka jajnika**

Prema procijeni ginekološkog onkologa utvrđuje se je li bolesnica kandidat za primarnu citoreduktivnu operaciju. Ako je šansa optimalne citoredukcije malena, liječenje započinje neoadjuvantnom kemoterapijom (32). Na osnovi rezultata studija koje su istraživale učinkovitost i toksičnost liječenja uznapredovalog karcinoma jajnika neoadjuvantnim pristupom u odnosu na adjuvantni, danas se u liječenju bolesnica s inicijalno uznapredovalim karcinomom jajnika sve više koristi neoadjuvantni pristup temeljen na TC protokolu (35 - 37).

Većina bolesnica s rakom jajnika prima kemoterapiju nakon kirurške resekcije tumora (32). Cilj postoperativne, odnosno adjuvantne terapije je uništiti tumorske stanice koje nisu uklonjene operacijom. Za adjuvantnu terapiju karcinoma uznapredovalih stadija preporučuje se 6 do 8 ciklusa kemoterapije, a za liječenje ranijih stadija 3 do 6 ciklusa (35). Kod bolesnica s tumorom stadija IA ili IB preživljenje nakon operacije, bez adjuvantne terapije, iznosi preko 90%, stoga se kod tih bolesnica nakon resekcije tumora preporučuje samo kliničko praćenje (32). Najčešći načini primjene kemoterapije u liječenju raka jajnika su intravenski (iv), intraperitonealni (ip) te njihova kombinacija, a najčešći protokol liječenja jest trotjedni TC protokol (32). TC protokol još uvijek

predstavlja zlatni standard za prvolinijsko liječenje epitelnog raka jajnika te se ordinira kroz 6 ciklusa svaka 3 tjedna. Paklitaksel se ordinira u dozi od 175 mg/m<sup>2</sup> iv kroz tri sata, te karboplatina AUC 5-6 iv kroz jedan sat uz prethodnu premedikaciju (28). Modificirana verzija trotjednog TC protokola (TC "dose dense" protokol) jest novija terapijska opcija. Protokol se sastoji od tjedne aplikacije paklitaksela (80 mg/m<sup>2</sup>) uz trotjednu aplikaciju karboplatina AUC 5-6. Prema rezultatima Japanske studije medijan preživljenja bez povrata bolesti kod "dose dense" protokola dulji je za 10,2 mjeseci u odnosu na standardni trotjedni TC protokol (28 naspram 17,2 mjeseci, HR 0,76; P=0,037), a medijan ukupnog preživljenja je statistički značajno produžen (100,5 naspram 62,2 mjeseca, HR 0,79; P=0,039) (38). Intraperitonealna primjena kemoterapije je rezervirana nakon kirurškog liječenja stadija III s R0 isključivo u centrima izvrsnosti zbog izražene toksičnosti (39). U liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika s ostatnom bolešću i ascitesom nakon primarne/intervalne citoredukcije primjenjujemo bevacizumab (inhibitor vazoepitelnog čimbenika rasta) kojim produljujemo PFS u medijanu za oko četiri mjeseca. Razlika u ukupnom preživljenju učešćem bevacizumaba konkomitantno i u terapiji održavanja nije zabilježena (40).

Dodatak PARP inhibitora (olapariba, nirapariba) u terapiji održavanja nakon odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na platini neovisno o statusu primarne/intervalne citoredukcije produžuje preživljenje do napredovanja bolesti kod bolesnica s uznapredovalim karcinom jajnika, jajovoda i potrbušnice koji imaju defekt homologne rekombinacije, odnosno mutacije BRCA1 i/ili 2 gena. Preroralna terapija olaparibom se primjenjuje 2 godine i više, a niraparibom 3 godine, odnosno do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti (41 - 43).

### **1.9.2.2. Sistemno liječenje recidiva raka jajnika**

Unatoč napretku i dostignućima prvolinijskog liječenja većina bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika razvit će povrat bolesti (44). Identificirane su četiri podskupine bolesnica s recidivom raka obzirom na odgovor na kemoterapiju temeljenu na platini te razdoblje od zadnjeg ciklusa kemoterapije do trenutka povrata bolesti:

- bolest dobro osjetljiva na platinu - ostvaren odgovor na prvolinijsku kemoterapiju po TC protokolu uz razdoblje bez relapsa od najmanje 12 mjeseci nakon posljednje terapije
- bolest djelomično osjetljiva na platinu - ostvaren odgovor na prvolinijsku kemoterapiju uz razdoblje bez recidiva od 6 do 12 mjeseci

- bolest rezistentna na platinu - nastanak progresije/povrata bolesti u razdoblju kraćem od 6 mjeseci nakon primarne kemoterapije
- platina refraktorna - progresija bolesti tijekom terapije platinom (45).

Za bolesnice s recidivom nakon 6 mjeseci od zadnjeg ciklusa prethodne kemoterapije polikemoterapija temeljena na platini predstavlja terapiju izbora. Izbor partnera spojevima platine ovisi o podnošljivosti prethodne terapije i pogodnostima primjene (45). Kombinacija platine i paklitaksela pokazala se kao najčešće korišten protokol koji ima visoku stopu neurotoksičnosti zbog koje se prekida liječenje (44). U cilju smanjenja neurotoksičnosti, kod platina-osjetljivog recidiva raka jajnika predlažu se kombinacije karboplatin-gemcitabin i karboplatin-liposomalni pegilirani doksorubicin (44 - 46).

Liječenje bolesnica s platina-rezistentnom i platina-refraktornom bolešću treba biti usmjereno na kvalitetu života i kontrolu simptoma. Ovim bolesnicama preporuča se sekvencijska neplatinska monokemoterapija različitim citostaticima podjednake učinkovitosti, kao što su tjedni paklitaksel, topotekan, liposomalni pegilirani doksorubicin, gemcitabin, etopozid, ciklofosamid/ifosamid i kapecitabin/5FU. Odabiremo ih ovisno o toksičnom profilu i podnošenju prethodnih linija kemoterapije. Medijan PFS se kreće između 3 i 4 mjeseca, a medijan OS 12 mjeseci (45).

Dodatak bevacizumaba kemoterapiji konkomitantno i u terapiji održavanja kod platina-osjetljivih ali i kod i platina-rezistentnih recidiva, pokazuje produljenje PFS, bez statističke dobiti u OS (47, 48).

U liječenju platina-osjetljivog povrata bolesti, nakon odgovora na ordiniranu kemoterapiju temeljenu na platini, te u slučaju potvrđene BRCA mutacije odnosno defektne homologne rekombinacije, ordinira se PARP inhibitor u terapiji održavanja do progresije bolesti, odnosno neprihvatljive toksičnosti (49- 52).

### 1.9.2.2.1. PARP inhibitori u liječenju recidiva raka jajnika

Skupina enzima, poli (ADP-riboza) polimeraze odnosno PARP igraju važnu ulogu u mnogim staničnim procesima, detekciji i popravljanju jednolančanih lomova DNA, staničnoj smrti, funkciji kromatina i genskoj stabilnosti stanice (53). PARP je obitelj koju čini 17 enzima s dokazanom aktivnošću popravka DNA mehanizmima ekscizije baza (engl. *Base Excision Repair* - BER), pri čemu je PARP1 odgovoran 85% (13).

Procijenjeno je da oko 50% seroznih karcinoma jajnika visokog gradusa ima nedostatak u mehanizmu popravka dvostrukih lomova DNA. Najviše je pogođen proces homologne rekombinacije (53). Najvažniji razlog defektne homologne rekombinacije jest mutacija BRCA1 i/ili 2 gena. Njihovo učešće iznosi oko 50% HRD. Ostali razlozi su metilacija BRCA gena i mutacije drugih gena (13). Sam HRD ne predstavlja opasnost za stanicu zato što ostali mehanizmi popravka nadoknađuju nedostatak i poprave lomove DNA. Inhibicijom PARP enzima nakupljaju se nepopravljene ozljede DNA što vodi stanicu u smrt. Taj proces nazivamo selektivna sintetska letalnost (13).

Danas poznamo različite PARP inhibitore: olaparib, niraparib, velaparib, rukaparib i talazoparib koji su se istraživali u kliničkim studijama faze III u liječenju BRCA mutiranog raka jajnika i dojke (49, 54 - 57).

Najranije i najviše istraživani PARP inhibitor bio je olaparib. Istraživao se u kliničkoj studiji faze II (Studija 19) kod platina-osjetljivog recidiva seroznog karcinoma jajnika, nakon potpunog ili djelomičnog odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini i pokazao statistički značajnu dobit u PFS (HR 0,35;  $P < 0,001$ ), osobito kada su se reanalizirale bolesnice s BRCA mutacijama (HR 0,18;  $P < 0,0001$ ) (58). Terapija održavanja olaparibom pokazala je izvanrednu dobit u redukciji rizika od povrata bolesti, no rezultate je trebalo potvrditi u studiji faze III.

Klinička studija SOLO2 (ENGOT ov-21) je pokazala da je terapija održavanja s PARP inhibitorom olaparibom u bolesnica s BRCA mutiranim rakom jajnika osjetljivim na platinu dovela do statistički značajnog poboljšanja medijana PFS s 5 na 19 mjeseci u odnosu na placebo (HR 0,30;  $P < 0,0001$ ) (54). Također, značajno poboljšanje medijana PFS u bolesnica s platina senzitivnim recidivom nalazimo i kod primjene PARP inhibitora nirapariba i rukapariba u odnosu na placebo (49, 55).



Od 2015. godine olaparib je registriran Hrvatskoj u terapiji održavanja za navedenu indikaciju i koristi se u svakodnevnoj kliničkoj praksi do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti.

#### **1.10. PRAĆENJE BOLESNICA S RAKOM JAJNIKA TIJEKOM I NAKON ONKOLOŠKOG LIJEČENJA**

Radi procjene odgovora na kemoterapiju potrebno je svaka 2 mjeseca (nakon 3 ciklusa kemoterapije) ponoviti dijagnostičku morfološku i biokemijsku obradu, i to kod bolesnica s postoperativno utvrđenom ostatnom bolešću kao i kod inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti. Liječenje inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti traje do postizanja kompletnog odgovora, progresije/povrata bolesti i/ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Ne postoje dokazi koji demonstriraju da standardizirano rutinsko praćenje bolesnica nakon primarnog onkološkog liječenja poboljšava ishode liječenja povrata bolesti (59, 60).

Postoje preporuke da se nakon završenog primarnog liječenja bolesnice kontroliraju svaka 3 do 4 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci tijekom treće, četvrte i pete godine, a nakon toga jedanput godišnje. Praćenje se može individualizirati ovisno o prognostičkim pokazateljima i terapijskim modalitetima. Kontrolni pregled podrazumijeva anamnezu, klinički pregled, ginekološki pregled (uz ultrazvuk zdjelice), nalaze kompletne krvne slike, diferencijalne krvne slike i biokemijskih pretraga krvi, CA-125, te slikovnu dijagnostiku ovisno o kliničkoj indikaciji. Neobično je važno educirati bolesnice o mogućim simptomima povrata bolesti i potrebi da se hitno jave na pregled onkologu/ginekologu. U slučaju biokemijske progresije bolesti ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti, savjetuje se učiniti slikovnu dijagnostiku (ultrazvučni pregled, MSCT grudnih organa, organa trbuha i zdjelice, odnosno PET u dvojbjenim situacijama) (61, 62).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja jest ispitati ishode liječenja bolesnica s platina-osjetljivim, BRCA mutiranim povratom karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice, s naglaskom na učinkovitost i podnošljivost primjene PARP inhibitora olapariba u terapiji održavanja. U ovom istraživanju prikupljeni su i obrađeni podatci ispitanica liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. godine.

Učinkovitost liječenja će se izraziti kroz procjenu najboljeg radiološkog odgovora na liječenje prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijima, ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti, a sigurnost kroz analizu opaženih nuspojava liječenja prema CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Advance Events*) kriterijima.

Sekundarni ciljevi istraživanja uključuju prikaz i analizu različitih demografskih karakteristika ispitanica (dob, osobna i obiteljska anamneza), karakteristika bolesti (primarno sjelo bolesti, histološki podtip i stupanj diferenciranosti tumora, BRCA status, stadij bolesti) i načina liječenja recidiva (broj prethodnih linija kemoterapije pred olaparib, odgovor na kemoterapiju temeljenu na platini pred olaparib, platina-slobodni interval pred olaparib, trajanje liječenja olaparibom, vrijeme od početka liječenja olaparibom do primjene kemoterapije za prvi i drugi recidiv).

Hipoteza istraživanja je slijedeća: Očekuje se da će ishodi liječenja ispitanica s recidivom BRCA mutiranog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice liječenih nakon odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini PARP inhibitorom i postprogresijskom terapijom, kao i toksičnost navedenog liječenja u Klinici za onkologiju i radioterapiju, odgovarati podacima iz svjetske literature, odnosno rezultatima registracijskih studija i iskustvima zemalja koje su koristile olaparib u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

### **3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA**

### **3.1. ISPITANICE**

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 28 ispitanica koje su razvile i liječile platina-osjetljivi, BRCA mutirani povrat karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice. Sve ispitanice uključene u istraživanje imale su dokazanu germinativnu ili somatsku mutaciju BRCA 1 i/ili 2 gena. U istraživanje su uključene ispitanice koje su ostvarile odgovor (potpuni i/ili djelomični) na kemoterapiju temeljenu na platini. TC protokol (karboplatin/cisplatin uz paklitaksel) se ordinirao intravenski trotjedno ili po "dose dense" protokolu. Po oporavku od kemoterapije, u intervalu od 8 tjedana, trebalo je započeti terapiju održavanja olaparibom. U razdoblju od 2016. do 2018. godine dnevna doza ovog peroralnog PARP inhibitora iznosila je 800 mg dnevno kroz formulaciju kapsule (16 kapsula od 50 mg dnevno), a od 2018. godine mogle su se primjenjivati tablete u dnevnoj dozi od 600 mg (4 tablete od 150 mg dnevno). Ispitanice uključene u studiju primile su najmanje jedan ciklus terapije održavanja s olaparibom.

### **3.2. MJESTO STUDIJE**

Ova retrospektivna studija je provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split, uz dopuštenje Etičkog povjerenstva navedene ustanove.

### **3.3. PRIKUPLJENI PODATCI**

Podatci o demografskim i kliničkim osobitostima ispitanica te patološkim i molekularnim osobinama tumora prikupljeni su, unešeni u bazu podataka i analizirani. Prikupljeni podatci su uključivali osnovne informacije o ispitanicama: datum rođenja, dob u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti te osobnu i obiteljsku anamnezu vezanu za zloćudne bolesti. Prikupljeni su podatci o samom tumoru, odnosno definiralo se primarno sjelo bolesti, stadij bolesti prilikom postavljanja dijagnoze, histološki tip, gradus i BRCA status. Stupnjevanje proširenosti bolesti određeno je prema FIGO klasifikaciji.

Ishodi liječenja istraživani su prikupljanjem podataka o liječenju pred ordinaciju olapariba: ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status, broj prethodnih linija kemoterapije, odnosno broj prethodnih recidiva, odgovor na kemoterapiju pred ordinaciju olapariba, platina-slobodni interval pred ordinaciju kemoterapije pred primjenu olapariba, kao i prikupljanjem

podataka o učinkovitosti samog olapariba kroz razinu i trajanje odgovora na isti. Odgovor bolesti na liječenje je praćen RECIST sustavom koji definira odgovor na liječenje kroz veličinu ostatke bolesti vidljivu dijagnostičkim slikovnim metodama. Odgovor na terapiju je definiran kao kompletan odgovor (engl. *Complete Response* - CR) odnosno potpuni nestanak tumora, djelomični odgovor (engl. *Partial Response* - PR), stabilna bolest (engl. *Stable Disease* - SD) ili progresija bolesti (engl. *Progressive Disease* - PD). Ukupno preživljenje (OS) je definirano razdobljem od dijagnoze bolesti do smrti od tumora ili od nekog drugog uzroka. Preživljenje bez progresije (PFS) je definirano razdobljem od dijagnoze karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice do progresije bolesti, povratka bolesti i/ili smrti bolesnika. TFST (engl. *Time to First Subsequent Therapy*) je definirano razdobljem od početka liječenja olaparibom do početka primjene terapije za prvi recidiv/progresiju na olaparib. TSST (engl. *Time to Second Subsequent Therapy*) je definirano razdobljem od početka liječenja olaparibom do početka primjene terapije za drugi recidiv/progresiju. Analizirana je podnošljivost tijekom liječenja olaparibom. Intenzitet nuspojava liječenja procijenjen je prema CTCAE kriterijima, v5.0.

### **3.4. ETIČKA NAČELA**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbi o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 - 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06M.S.-21-02.

### **3.5. STATISTIČKI POSTUPCI**

Kategorijske varijable su prikazane postotcima, a za testiranje njihovih razlika koristio se binomni ili hi kvadrat test. Kontinuirane varijable su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Modeliranje (multi i univarijantno) je provedeno parametrijskom regresijom koristeći Weibullovu distribuciju kao model pogibelji (hazarda). Analaza je urađena u programima GraphPadPrisim 9.1 (GraphPad software, LaJolla, CA, SAD) i Gretl (Baiocchi, Giovanni; Distaso,

Walter (2003). "GRETLM: Econometric software for the GNU generation". Journal of Applied Econometrics. 18: 105–110.).

### **3.6. OPIS ISTRAŽIVANJA**

Ova retrospektivna studija je provedena analizom podataka prikupljenih iz povijesti bolesti 28 ispitanica kojima je dijagnosticiran i liječen platina-osjetljivi, BRCA mutirani povrat karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice u razdoblju od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. godine. Po potvrđenom povratu bolesti sve ispitanice prezentirane su na multidisciplinarnom timu za ginekološke tumore Kliničkog bolničkog centra Split gdje se definirala strategija liječenja.

## **4. REZULTATI**



U istraživanje je uključeno 28 ispitanica s recidivom BRCA mutiranog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice liječenih u razdoblju od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. godine. Medijan životne dobi bolesnica prilikom postavljanja dijagnoze bolesti iznosio je 55 godina s prevagom onih s 50 godina i više. Najmlađa bolesnica imala je 36 godina, a najstarija 78 godina. Primarno sijelo bolesti kod većine ispitanica predstavljao je karcinom jajnika (71%) seroznog papilarnog patohistološkog podtipa (96%) gradusa III (100%). Bolest se najčešće dijagnosticirala u FIGO stadiju III (75%). Sve bolesnice su bile BRCA mutirane, s prevagom BRCA 1 mutacije (75%) koja je uglavnom definirana iz periferne krvi (93%). Kod pet bolesnica (18%) je tijekom života uz karcinom jajnika dijagnosticiran i liječen karcinom dojke. Više od polovine bolesnica je imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na rak dojke (57%). U našem uzorku je samo 25% bolesnica nakon primarne citoredukcije bilo bez ostatne bolesti. Sve bolesnice su prezentirane na MDT za ginekološke bolesti radi definiranja načina onkološkog liječenja. Medijan razdoblja do početka liječenja iznosio je 38 dana, s rasponom od 6 do 74 dana. U Tablici 3 prikazane su osnovne karakteristike ispitanica uključenih u ispitivanje.

**Tablica 3.** Karakteristike ispitanica prije uvođenja terapije olaparibom

	n (%)
Dob ispitanica prilikom dijagnoze bolesti (godine), medijan (IKT <sup>a</sup> ) i raspon	55 (36-78)
<50	8 (29)
≥50	20 (71)
Primarno sijelo bolesti	
jajnik	20 (71,4)
jajovod	8 (28,6)
potrbušnica	0
Patohistološki podtip	
serozni papilarni adenokarcinom	27 (96,4)
endometrioidni adenokarcinom	1 ( 3,6)
Gradus III	28 (100)
FIGO <sup>b</sup> stadij prilikom dijagnoze bolesti	
I	1 ( 3,6)
II	2 ( 7,1)
III	21 (75)
IV	4 (14,3)
BRCA <sup>c</sup> status	
mutacija BRCA 1 gena	21 (75)
mutacija BRCA 2 gena	7 (25)
BRCA testiranje	
periferena krv	26 (92,9)
tumor	2 ( 7,1)
Pozitivna osobna anamneza za rak dojke	5 (17,9)
Pozitivna obiteljska anamneza za zloćudne bolesti	24 (85,7)
rak dojke u obitelji	16 (66,7)
rak jajnika u obitelji	3 (12,5)
rak prostate u obitelji	1 ( 4,2)
Ostatna maligna bolest nakon primarnog kirurškog liječenja	
bez makroskopske bolesti	7 (25)
makroskopska ostatna bolest	21 (75)

<sup>a</sup> Interkvartilni raspon

<sup>b</sup> Međunarodno udruženje ginekologa i obstetričara od franc. *Federation Internationale de Gynecologieet d'Obsterique*

<sup>c</sup> Gen sklonosti za rak dojke od engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene*

Gledajući od datuma dijagnoze bolesti, medijan ordiniranja olapariba iznosio je 3 godine. Ordinirao se nakon primjene kemoterapije temeljene na platini kod platina-osjetljivog povrata bolesti. U našoj studijskoj populaciji preko 50% ispitanica je imalo platina-slobodni interval (engl. *Platina-Free Interval* - PFI) duži od 12 mjeseci. Medijan PFI iznosio je 13 mjeseci. Većina ispitanica je liječena nakon prvog recidiva i ordinacije drugolinijske kemoterapije (64%). Dvije trećine ispitanica je primilo trotjedni TC protokol. Sve bolesnice su morale ostvariti odgovor na kemoterapijsko liječenje da bi nastavile terapiju olaparibom. U našoj ispitivanoj skupini jedna trećina je imala potpuni odgovor, a ostatak djelomični odgovor. Navedene karakteristike liječenja prije inicijacije olapariba navedene su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Karakteristike liječenja prije uvođenja olapariba u terapiji održavanja

	n (%)
Vrijeme od primarne operacije do primjene olapariba (mjeseci), medijan (IKT <sup>a</sup> )	36 (16-199)
Broj prethodnih linija kemoterapije	
2 linije	18 (64)
3 linije	5 (18)
4 linije	1 ( 3,5)
5 linija	4 (14,5)
Kemoterapijski protokoli ordinirani pred olaparib	
TC	19 (67,9)
TC dd	3 (10,7)
TC+bevacizumab	4 (14,3)
ostalo	2 ( 7,1)
Odgovor na kemoterapiju pred olaparib	
potpuni odgovor	9 (32)
djelomični odgovor	19 (68)
Platina-slobodni interval	
6-12 mjeseci	12 (43)
>12 mjeseci	16 (57)
ECOG <sup>b</sup> status pred ordinaciju olapariba	
0	18 (64)
1	10 (36)

<sup>a</sup> Interkvartilni raspon

<sup>b</sup> Istočna zadružna onkološka grupa od engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*

#### 4.1. UČINKOVITOST LIJEČENJA

Medijan praćenja ispitanica iznosio je 27 (1,5 - 52) mjeseci. U praćenom razdoblju 13 ispitanica je primalo olaparib u obliku kapsula u dnevnoj dozi od 800 mg, a 12 ispitanica u obliku tableta u dnevnoj dozi od 600 mg. Kod 3 ispitanice liječenje je započeto kapsulama, a konvertirano u tablete kod dolaska nove formulacije lijeka. Potpuna regresija bolesti postignuta je kod tri bolesnice (11%). Kod trećine ispitanica zadržana je stabilna bolest, što uključuje i one koje su u liječenju olaparibom ušle s potpunim odgovorom na prethodnu kemoterapiju. Klinička kontrola bolesti dosegnuta je kod 43% ispitanica. Više od 50% ispitanica, nakon medijana praćenja od 27 mjeseci, je progrediralo. Iako je zadano razdoblje od zadnjeg ciklusa kemoterapije do prvog ciklusa olapariba bilo 8 tjedana, u 32% slučajeva se nije ispoštovalo i s liječenjem se krenulo kasnije. U Tablici 5 navedeni su klinički ishodi terapije održavanja olaparibom.

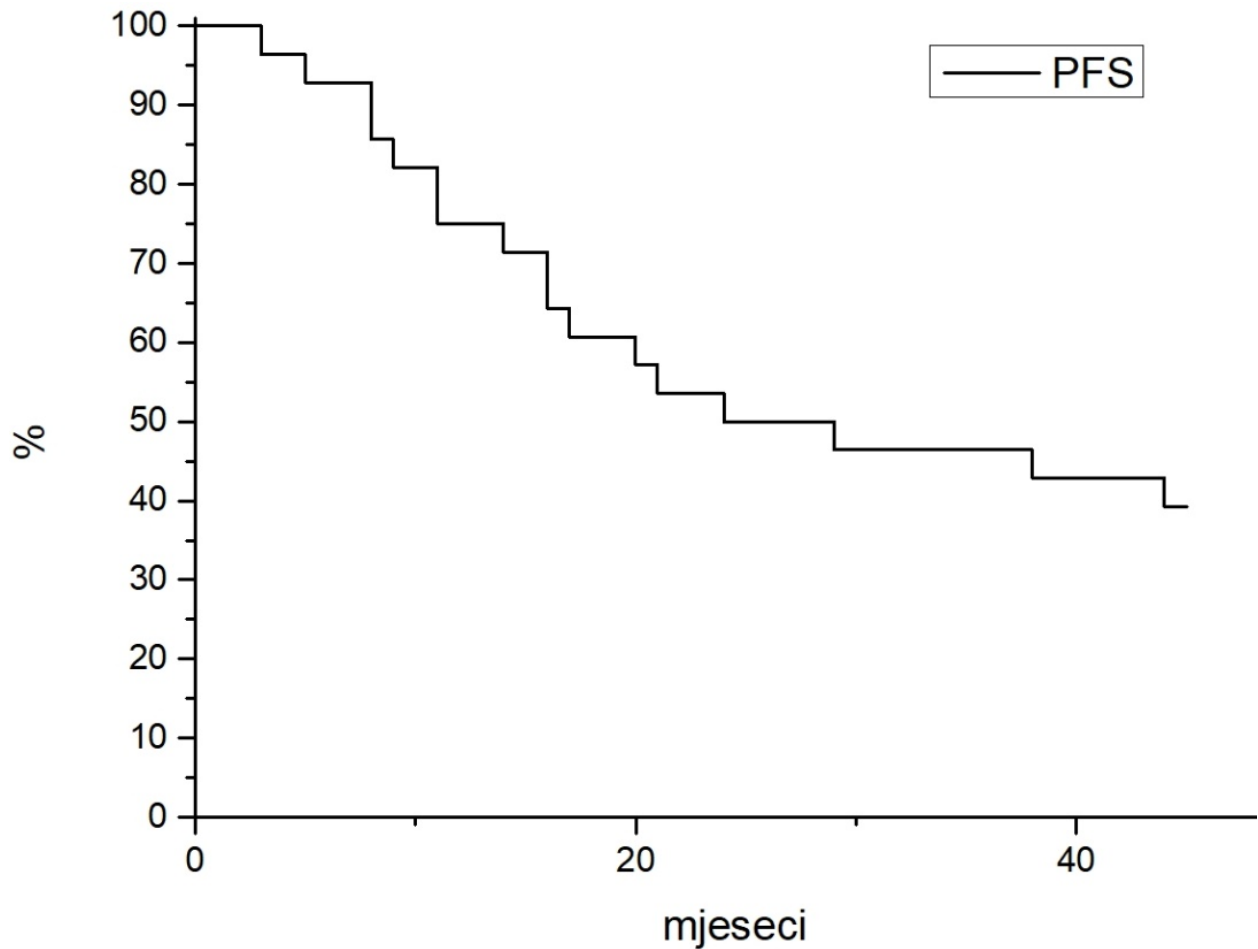
**Tablica 5.** Učinkovitost liječenja olaparibom

	n (%)
Formulacija lijeka	
kapsule	13 (46)
tablete	12 (43)
kapsule → tablete	3 (11)
Vrijeme od zadnjeg ciklusa kemoterapije do prvog ciklusa olapariba	
≤ 56 dana (8 tjedana)	19 (68)
>56	9 (32)
Odgovor na olaparib	
potpuni odgovor	3 (11)
djelomični odgovor	0
stabilna bolest	9 (32)
progresija bolesti	16 (57)
Objektivna stopa odgovora	3 (11)
Klinička kontrola bolesti	12 (43)

Medijan preživljenja do progresije bolesti na terapiji olaparibom iznosio je 24 mjeseca.

Slika 1 prikazuje Kaplan - Mayer krivulju preživljenja bez progresije bolesti.

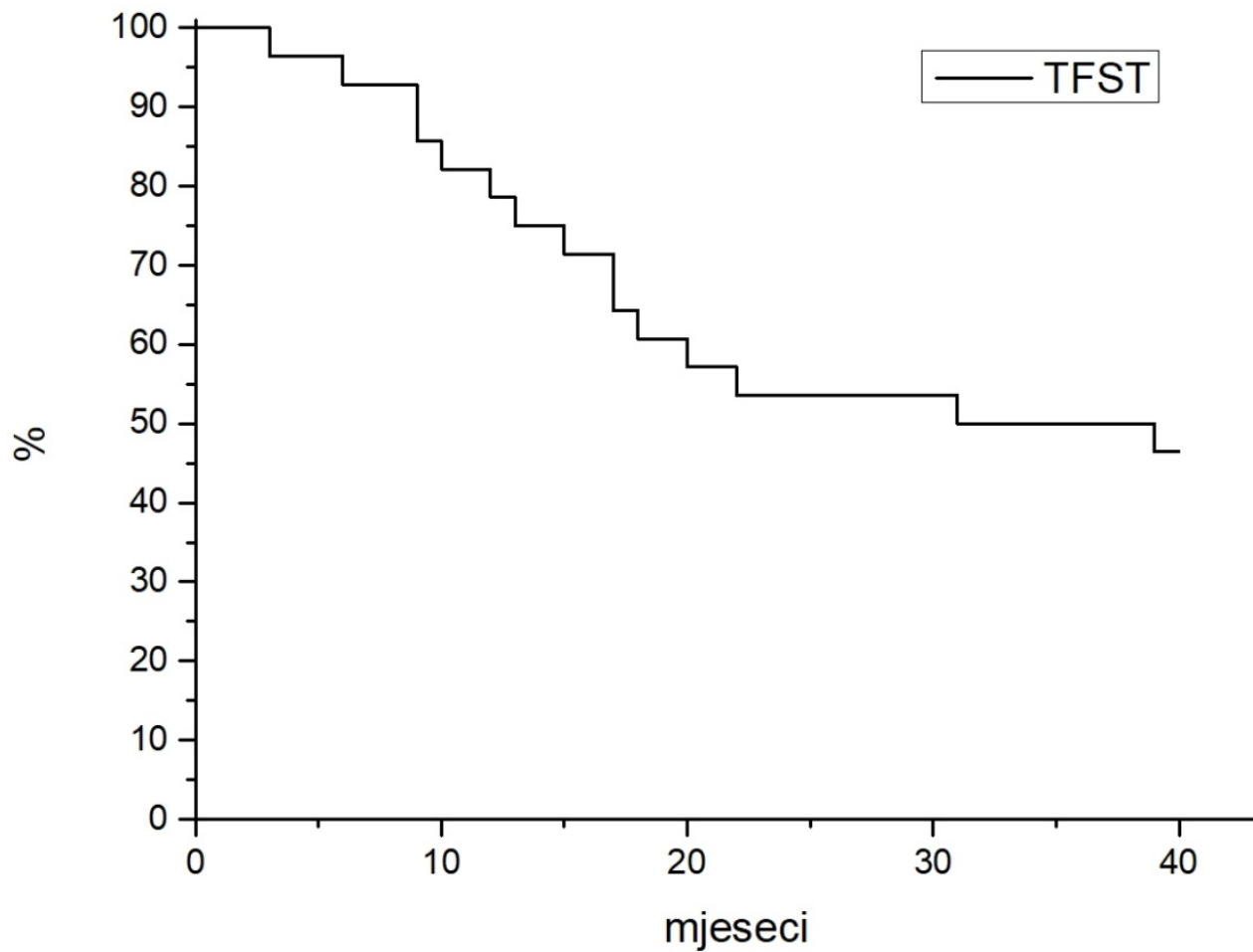
**Slika 1.** Kaplan - Mayer krivulja preživljenja bez progresije bolesti



PFS – preživljenje do progresije bolesti

Prekid liječenja olaparibom zabilježen je isključivo zbog progresije bolesti, i to kod 16 ispitanica. Medijan razdoblja od inicijacije olapariba do inicijacije kemoterapije za prvi recidiv (TFST) iznosio je 31 mjesec. Slika 2 prikazuje Kaplan–Mayer krivulju preživljenja TFST.

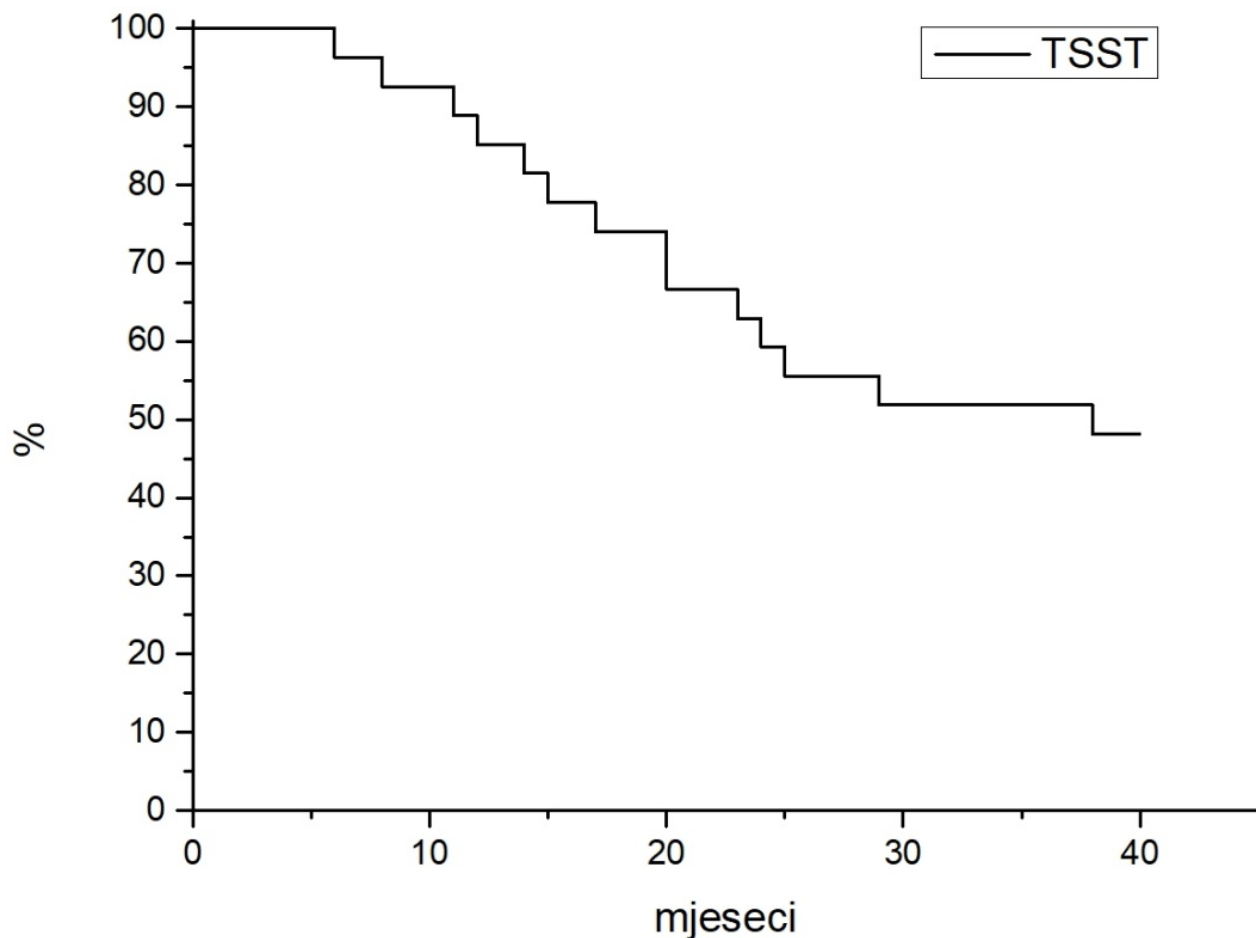
**Slika 2.** Kaplan - Mayer krivulja preživljenja TFST



TFST – razdoblje od početka liječenja do početka terapije za prvi recidiv

Jedna od ispitanica je izgubljena iz praćenja, odnosno po potvrdi napredovanja bolesti nije se javila onkologu. Ostale bolesnice, njih 15, su nastavile liječenje prema protokolima dobre kliničke prakse, odnosno kemoterapijom. Najčešći protokol za prvi recidiv nakon progresije na olaparib bio je trojedni TC protokol koji je ordiniran u 11 bolesnica (73,3%). Dvije trećine ispitanica je primilo do 6 ciklusa kemoterapije. Sve bolesnice su progredirale na kemoterapiju ordiniranu za prvi recidiv nakon olapariba. Medijan razdoblja od inicijacije olapariba do inicijacije kemoterapije za drugi recidiv iznosio je 38 mjeseci. Slika 3 prikazuje Kaplan - Mayer krivulju preživljenja TSST.

**Slika 3.** Kaplan - Mayer krivulja preživljenja TSST



TSST – razdoblje od početka liječenja do početka terapije za drugi recidiv

Sve ispitanice su nastavile daljnje liječenje sekvencijski kemoterapijom. Najčešći protokol ordiniran za drugi recidiv bio je monokemoterapija etopozidom s učešćem od 53%. Tablica 6 prikazuje ishode liječenja olaparibom.

**Tablica 6.** Ishodi bolesnica nakon progresije na olaparib

	n (%)
Vrijeme od ordinacije olapariba do inicijacije kemoterapije za prvi recidiv nakon olapariba (TFST <sup>a</sup> ), medijan (mjeseci)	31
Kemoterapijski protokol ordiniran za prvi recidiv nakon olapariba	
TC	11 (73,3)
karboplatin/cisplatin	2 (13,3)
ifosfamid	1 ( 7,7)
paklitaksel tjedno	1 ( 7,7)
Broj ordiniranih ciklusa kemoterapije	
≤6	10 (66,7)
>6	5 (33,3)
Odgovor na kemoterapiju	
potpuni odgovor	0
djelomični odgovor	0
stabilna bolest	0
progresija bolesti	15 (100)
Vrijeme od ordinacije olapariba do inicijacije kemoterapije za drugi recidiv nakon olapariba (TSST <sup>b</sup> ), medijan (mjeseci)	38

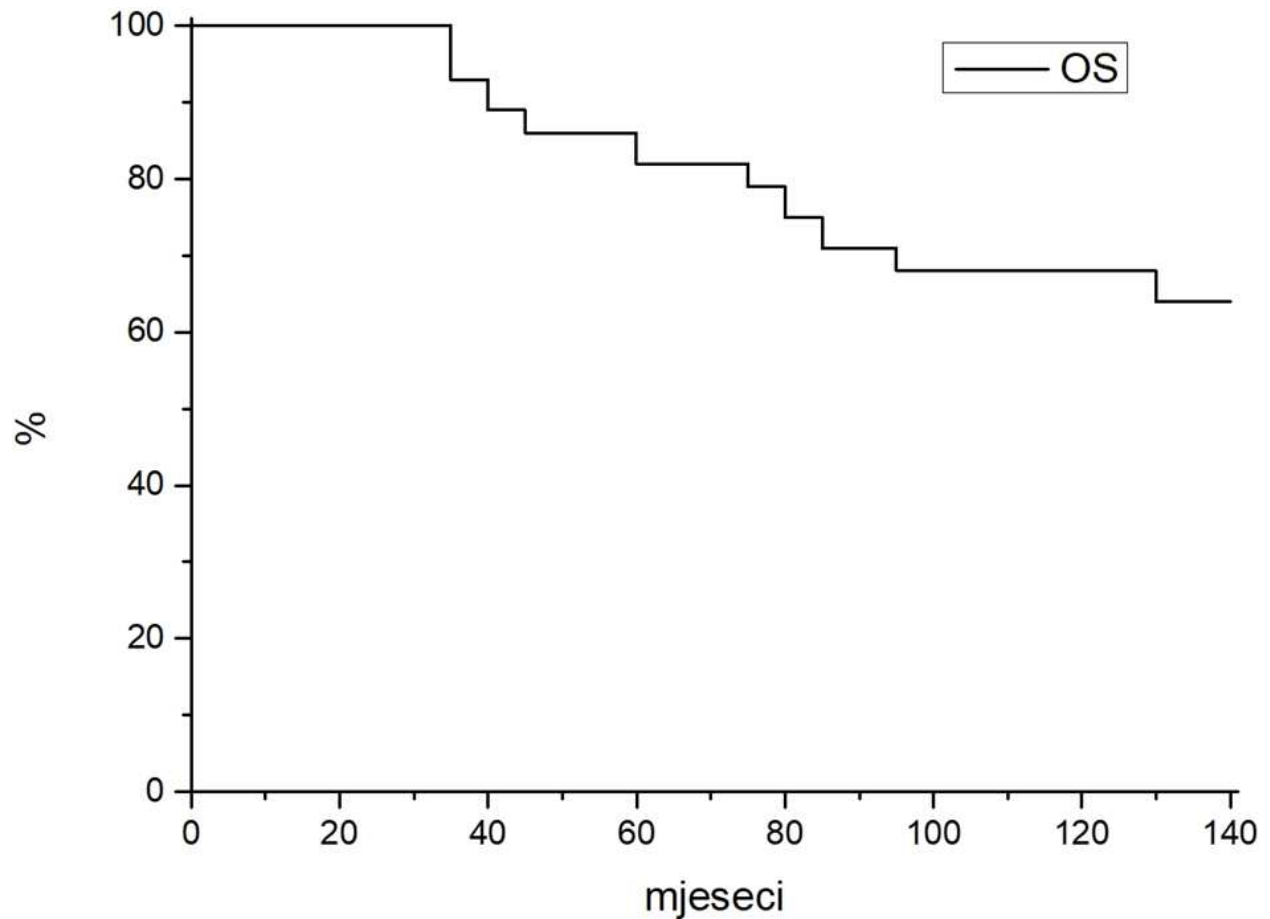
<sup>a</sup> Razdoblje od početka liječenja do početka terapije za prvi recidiv od engl. *Time to First Subsequent Therapy*

<sup>b</sup> Razdoblje od početka liječenja do početka terapije za drugi recidiv od engl. *Time to Second Subsequent Therapy*



Medijan ukupnog preživljenja bolesnica s platina-osjetljivim BRCA mutiranim recidivom karcinoma jajnika na našem uzorku nije dosegnut. Slika 4 prikazuje Kaplan - Mayer krivulju ukupnog preživljenja.

**Slika 4.** Kaplan - Mayer krivulja ukupnog preživljenja



OS – ukupno preživljenje

Ishodi na kraju praćenja su slijedeći: 10 bolesnica je umrlo zbog raka jajnika (35,7%), 11 bolesnica ima recidiv bolesti i liječenje je u tijeku (39,3%), a 7 bolesnica je u remisiji bolesti (25%).

## 4.2. PODNOŠLJIVOST LIJEČENJA

Liječenje olaparibom je dobro podnošljivo. Nuspojave zabilježene u 75% ispitanica bile su uglavnom niskog intenziteta. Najčešća nehematološka toksičnost bila je umor i mučnina s pojavnosti od 75%. Anemija je zabilježena je kod četvrtine ispitanica i tako definirana kao najčešća nehematološka toksičnost. Navedene nuspojave su se zbrinjavale po uputama kroz povremene pauze u liječenju (kod 8 bolesnica) ili redukcijom doze lijeka, u 5 bolesnica. Nijedna ispitanica nije prekinula terapiju olaparibom zbog jake toksičnosti. Tablica 7 i 8 prikazuju vrstu i intenzitet zamijećenih nuspojava olapariba.

**Tablica 7.** Podnošljivost liječenja olaparibom

	n (%)	gradus 3 i 4
Ukupna toksičnost	21 (75)	5 (17,9)
Hematološka toksičnost		
anemija	7 (25)	2 (7,1)
neutropenija	1 (3,6)	1 (3,6)
trombocitopenija	0	0
Nehematološka toksičnost		
umor	20 (71,4)	3 (10,7)
mučnina	21 (75)	0
povraćanje	1 (3,6)	0
proljev	1 (3,6)	0

**Tablica 8.** Podnošljivost liječenja olaparibom

	n (%)
Povremene pauze u liječenju zbog nuspojava	8 (28,6)
Redukcija doze	5 (17,9)
Trajni prekid liječenja zbog ozbiljnih nuspojava	0

## **5. RASPRAVA**

Rak jajnika predstavlja veliki javno zdravstveni problem u razvijenom svijetu jer je najsmrtonosniji ginekološki rak. Razlog tome jest što se bolest uglavnom dijagnosticira u uznapređovalom stadiju i što često recidivira unatoč optimalnoj citoredukciji i kemoosjetljivosti (63). Razumijevajući bolje biologiju karcinoma jajnika te definirajući specifične mutacije kao mete ciljanoj terapiji uspjeli smo napraviti pomake u ishodima liječenja. Rezultati niza kliničkih studija faze III s PARP inhibitorima u terapiji održavanja bilo kod prvolinijskog liječenja, bilo kod povrata bolesti, a nakon odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini, svjedoče porastom stope odgovora, značajnim promjenama preživljenja bez progresije bolesti i indukcijom dugoročnih odgovora kod bolesnica s defektnom homolognom rekombinacijom, osobito kod nositeljica BRCA mutacija (41, 43, 49 - 52, 64, 65). Stoga uvođenje PARP inhibitora u liječenje karcinoma jajnika predstavlja povijesno postignuće usporedivo s primjenom anti-HER2 protutijelima u terapiji HER2 (engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) pozitivnog karcinoma dojke (66). Od brojnih različitih PARP inhibitora (olaparib, rukaparib, niraparib, veliparip, talazoparib) olaparib je najduže i najviše istraživani kod raka jajnika (67). PARP inhibitori su peroralni lijekovi koji se u prvolinijskom liječenju primjenjuju određeno vrijeme, između dvije i tri godine ako nema povrata bolesti i neprihvatljive toksičnosti, dok se kod recidiva ordiniraju do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti (41, 43, 49 - 52, 64 - 66).

Olaparib je odobren u Sjedinjenim Američkim Državama u prosincu 2014. godine i to prvo kod bolesnica s uznapređovalim karcinomom dojke sa zametnom BRCA mutacijom. Nešto kasnije je odobren u terapiji održavanja kod recidiva karcinoma jajnika (67). U Hrvatskoj je 2015. godine odobren u terapiji održavanja kod povrata bolesti, a 2021. i u prvolinijskom liječenju raka jajnika. Inicijalna formulacija olapariba je bila kapsula od 50 mg koje je 2018. zamjenjena tabletama od 100 i 150 mg što je uvelike olakšalo ordinaciju terapije u dnevnoj dozi od 600 mg (68).

Visoku učinkovitost i dobru podnošljivost novih lijekova u onkologiji u randomiziranim kliničkim istraživanjima koja se provode u centrima izvrsnosti je teško osigurati u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Potvrda tome je primjer Tannočka i suradnika koji je usporedio vlastite rezultate liječenja bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom prostate kemoterapijom docetakselom uz prednizolon s rezultatima iz kliničke studije u kojoj je sudjelovao. Ukupno preživljenje je bilo značajno kraće, a toksičnost značajno viša u kliničkoj praksi u odnosu na kliničke studije (69). Razlozi takvim ishodima su brojni. Bolesnici iz svakodnevne kliničke prakse predstavljaju heterogenu skupinu koja nema osobitosti studijskih ispitanika jer ne zadovoljava

svim uključujućim kriterijima, intervencije se često ne provode prema studijskim protokolima te je osobni angažman i zainteresiranost oboljelih za liječenje vrlo različito. S druge strane, postoje velike razlike u načinu organizacije zdravstvene skrbi, specifičnosti zakonskih okvira i dostupnosti lijekova te načina definiranja strategije praćenja i liječenja bolesnih kroz multidisciplinarnost koja teži personalizaciji i individualizaciji (69 - 71).

Jedan od načina kojim uistinu spoznajemo učinkovitost i podnošljivost novih lijekova jest njihova primjena i analiza u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dodana vrijednost ovakvim analizama jest činjenica da pomnim praćenjem i analiziranjem osobitosti određene populacije (demografske karakteristike, prateća komorbidnost, specifičnost mutacija koje su u službi mete ciljane terapije...) možemo prepoznati vrlo važne pokazatelje koje nisu analizirali u kliničkim studijama a koji utječu na biologiju bolesti, učinak i podnošljivost lijeka i konačno na preživljenje. Tako se generiraju novi ciljevi za buduća klinička istraživanja (69).

Konačno, komplicirani i nejasno interpretirani dijagnostički testovi mogu biti razlogom neoptimalnih ishoda u onkologiji. Za rak jajnika to je BRCA testiranje kao tehnički i vremenski zahtjevan postupak koji može uvjetovati lošu penetraciju PARP inhibitora u svakodnevnom kliničkom radu (72). Sigurno je da i formulacija lijeka i način primjene utječu na prijemčljivost i posredno na ishode liječenja. Konkretno, olaparib u formulaciji tablete od 150 mg čini lijek lakše ordinirajućim u usporedbi s prethodnom formulacijom kapsule od 50 mg.

Na temelju navedenog, odlučili smo prikupiti i prikazati vlastita iskustva i ishode liječenja bolesnica s platina-osjetljivim, BRCA mutiranim recidivom raka jajnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split, te se posebno osvrnuti na utjecaj primjene olapariba u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Osim registracijske studije faze II (Studija 19) i konfirmacijske studije faze III (SOLO2), do trenutka ovog izvješća objavljena su brojna retrospektivna neintervencijska iskustva o učinku i toksičnosti olapariba kod BRCA mutiranog recidiva (50, 51, 72 - 80).

Naše retrospektivno istraživanje uključilo je 28 bolesnica koje su po dijagnosticiranom povratu bolesti prezentirane na multidisciplinarnom timu za ginekološke tumore Kliničkog bolničkog centra Split gdje se definirala strategija liječenja.

Medijan životne dobi iznosio je 55 godina s 71% prevagom bolesnica starijih od 50 godina. Najčešće primarno sijelo bolesti bio je jajnik (71%), a najčešći histološki tip serozni papilarni karcinom (96%). Sve bolesnice su imale karcinom gradusa 3. U našoj populaciji dokazana je 75%

prevaga BRCA 1 mutacije. Status BRCA gena je u gotovo 90% slučajeva definiran iz uzorka krvi. Navedene osobitosti su podudarne s osobitostima bolesnica uključenih u studiju faze III, SOLO2, kao i niza retrospektivnih izvješća (51, 72 - 80).

Specifičnost nositelja BRCA1/2 mutacije jest visok rizik nastanka raka dojke i jajnika, te u manjem udjelu raka gušterače i prostate. Od 28 bolesnica s rakom jajnika njih 5 (18,5%) je prebolilo rak dojke, što je podudarno s talijanskom (15,4%) i koreanskom studijom (18%) (73, 74). U studiji Labidi-Galy i suradnika 28% bolesnica je imalo iskustvo raka dojke (75). Veliki udio naših ispitanica (66%) je imao pozitivnu obiteljsku anamnezu na rak dojke što govori o jačem obiteljskom opterećenju u usporedbi s talijanskom (42,7%), kineskom (35%) i korejskom populacijom (23%) (73, 74, 77).

Sve bolesnice su imale platina-osjetljiv povrat bolesti i neovisno jesu li liječene kirurški ili ne, ostvarile su odgovor na kemoterapiju temeljenu na platini, što je bio preduvjet ordinacije olapariba. Olaparib se najčešće ordinirao nakon prvog recidiva (64%) što je također podudarno sa studijskim i retrospektivnim izvješćima (51, 72 - 80). Omjer potpunog i djelomičnog odgovora kao i medijan platina osjetljivog intervala također je bio usporediv sa studijskim i retrospektivnim izvješćima (51, 72 - 80) što ukazuje da selekcijom populacije možemo osigurati i potvrditi učinkovitost lijeka u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao i u kliničkoj studiji.

Iako se smatralo da je 8 tjedana dovoljno za oporavak od kemoterapije i nabavku olapariba, ipak je 9 bolesnica (32%) u liječenje krenulo nakon 8 tjedana od zadnjeg ciklusa kemoterapije. Ni jedna od retrospektivnih izvješća nije pratila vremenski interval od zadnje kemoterapije do inicijacije olapariba (72 - 81).

Po oporavku od kemoterapije započeta je terapija održavanja olaparibom. Sve bolesnice u SOLO2 i kineskoj studiji su liječene tabletama olapariba u dnevnoj dozi od 600 mg (51, 77). Međutim, naše bolesnice i bolesnice retrospektivne hrvatske studije su započele liječenje kapsulama (46%) u dnevnoj dozi od 800 mg, te su 2018. godine s kapsula prebačene na tablete ili su inicijalno primale tablete (54%). U Studiji 19 (100%), korejskoj (100%), švicarsko-francuskoj studiji (96%) i poljskoj studiji (100%) liječenje je provedeno kapsulama (50, 74, 75, 81).

Učinkovitost olapariba definirana je kroz stopu odgovora, preživljenje do progresije bolesti i ukupno preživljenje. Studije se izvijestile o iskustvima s olaparibom nakon različito dugog razdoblja praćenja pa je i udio onih s potpunim i djelomičnim odgovorom kao i medijan PFS i OS različit (67).

U našem izvješću, nakon medijana praćenja od 27 mjeseci pokazalo se da je samo 11% (3 bolesnice) ostvarilo odgovor na olaparib, 32% (9 bolesnica) je imalo stabilnu bolest uključujući i one koji su u liječenje ušli bez mjerljive bolesti, a u 57% slučajeva (16 bolesnica) je dokazana progresija bolesti. U usporedbi s hrvatskom studijom gdje je medijan praćenja iznosio 16 mjeseci, navedeni podatci su u cijelosti podudarni (72). Bolesnice u SOLO2 studiji su imale veću stopu odgovora koja je izražena kroz objektivnu stopu od 41% (51). U talijanskoj studiji nakon medijana praćenja od 15,5 mjeseci 39% bolesnica ostvarilo je potpuni odgovor, a 45% bolesnica djelomični odgovor (73). U kineskoj studiji koja je uključila 28 bolesnica samo 2 bolesnice se imale potpuni odgovor, a 3 bolesnice stabilnu bolest (77). U studiji Labidi-Galy i suradnika na 114 bolesnica, u 33% ispitanica ostvaren je potpuni odgovor, a 53% ispitanica djelomični odgovor (75). U korejskoj studiji koja je uključila 100 bolesnica nakon medijana praćenja od 10,3 mjeseca, stopa kompletnog odgovora iznosila je 22,6% (74).

Kod naših bolesnica preživljenje do progresije bolesti iznosilo je u medijanu 24 mjeseca što je nešto duže u usporedbi s retrospektivnim izvješćima raznih zemalja gdje se medijan PFS kreatao između 12,7 i 21 mjesec, kao i s multicentričnom, placebo-kontroliranom kliničkom studijom faze III (19,1 mjesec) (72 - 80). Poljska studija je nakon medijana praćenja od 245 dana potvrdila učinkovitost olapariba kroz surogat PFS-a, TTD (engl. *Time To Olaparib Discontinuation*) (81).

Terapija održavanja olaparibom u probranoj populaciji bolesnica je odgodila povrat ili progresiju bolesti, odnosno inicijaciju kemoterapije za istu i tako im osigurala bolju kvalitetu života. To se danas može mjeriti kroz dva ishoda, TFST i TSST. U našoj studiji pratili smo ishode liječenih s olaparibom i tu je medijan TFST iznosio 31 mjesec osiguravajući platinsku osjetljivost i reintrodukciju platine u 86% slučajeva. Nažalost, sve liječene bolesnice su progredirale. Medijan TSST iznosio je 38 mjeseci i za većinu bolesnica je značio gubitak platinske osjetljivosti i ordiniranje monokemoterapije, uglavnom etopozida. Na ESMO sastanku 2020. godine prikazani su rezultati dugoročnih ishoda liječenja olaparibom u SOLO2 studiji kroz medijan TFST (27,4 mjeseca) i medijan TSST (35,8 mjeseca) (79). Na istom sastanku objavljena je *post-hoc* analiza ishoda liječenja bolesnica iz iste studije glede potencijalnog putokaza sekvencioniranja terapije nakon progresije na olaparib. U trenutku analize, od uključenih 295 bolesnica, 186 je progrediralo u grani s olaparibom, a 161 na placebo. Od svih bolesnica koje su progredirale 147 je primilo kemoterapiju (96 temeljenu na platini, a 51 neplatinsku kemoterapiju). Pokazalo se da je za

skupinu bolesnica liječenih kemoterapijom temeljenoj na platini medijan vremena do slijedeće progresije iznosio 14,3 mjeseca ako su prethodno primale placebo naspram 7 mjeseci ako su liječene olaparibom. Ako se radilo o neplatinskoj kemoterapiji razlika je bila minimalna (8,3 naspram 6 mjeseci). Ovakva *post-hoc* analiza sugerira da kemoterapija temeljena na platini nije terapija izbora nakon progresije na olaparib neovisno što isti osigurava dugi PFI (26). Takvo razmišljanje je potvrdila MITO retrospektivna studija na 234 bolesnice koje su liječene olaparibom. Odgovor na liječenje recidiva s kemoterapijom temeljenoj na platini nakon dugog platina-slobodnog intervala (>12 mjeseci) iznosio je samo 22% (73). Izvješće Baerta i suradnika, na miješanoj populaciji liječenoj olaparibom i niraparibom je pokazalo nisku razinu odgovora na platinsku kemoterapiju u odnosu na PARPi naivnu populaciju (83). Sve navedeno upućuje da BRCA mutirani tumori nakon progresije na PARP inhibitore pokazuju *cross*-rezistenciju sa spojevima platine. Razlog rezistencije na platinu nakon PARP inhibitora nije posve jasan. Pretpostavlja se da dolazi do oporavka i urednog funkcioniranja homologne rekombinacije putem reverzije mutacija gena koji sudjeluju u njoj (BRCA1, RAD51C i RAD 51D), demetilacije BRCA 1 promotora, ali i pretjerane ekspresije ABCB1 gena koji ometa transmembranski ulaz lijeka u stanicu (66). Navedeno iskustvo iz svakodnevne kliničke prakse je neobično važno budući još uvijek nemamo smjernice kako sekvencionirati kemoterapiju BRCA mutiranog recidiva karcinoma jajnika nakon progresije na olaparib.

Medijan ukupnog preživljenja u našem uzorku nije dosegnut. Na kraju praćenja (01.04.2021.) se spoznalo da je 10 bolesnica je umrlo zbog raka jajnika (35,7%), da 11 bolesnica ima recidiv kojeg liječi (39,3%), a da je 7 bolesnica u remisiji bolesti (25%). Dosadašnja retrospektivna izvješća s različito dugim medijanima praćenja definiraju medijan ukupnog preživljenja u rasponu od 30,9 do 35,4 mjeseca (50, 51, 73, 75, 76). U zadnjem izvješću SOLO2 studije gdje je medijan praćenja bio 65 mjeseci pokazalo se da olaparib naspram placeba produžuje ukupno preživljenje za apsolutnih 12,9 mjeseci (51,7 naspram 38,8 mjeseci) (54).

Naše studija je potvrdila dobar i prihvatljiv profil nuspojava olapariba. Tegobe učešćem olapariba su bile niskog intenziteta i zabilježene su u 75% ispitanica. Najčešća nehematološka toksičnost bila je umor i mučnina s pojavnosti od 75%. Rezultati su podudarni s rezultatima studije 19, SOLO 2 i kineske studije (50, 51, 77). Međutim, korejska studija je izvijestila malu pojavnost mučnine i povraćanja (13%) i umora (6%) (74). Anemija je zabilježena je kod četvrtine ispitanica i tako definirana kao najčešća nehematološka toksičnost. Visoka hematološka toksičnost u vidu



anemije gradusa 3 i 4 je zabilježena u 7% bolesnica što je podudarno s izvješćem Studije 19 (5%), kineske (10,7%) i korejske studije (10%), a dosta niže u usporedbi s rezultatima SOLO2 studije (19%) (50, 51, 74, 77). Navedene nuspojave su se zbrinjavale po uputama kroz povremene pauze u liječenju, kod 8 bolesnica, (29%) ili redukcijom doze lijeka, u 5 bolesnica (18%). Rezultati su podudarni s talijanskom studijom gdje je 21% bolesnica liječeno reduciranom dozom (73). U usporedbi sa SOLO2 studijom imali smo manju potrebu za pauzom tijekom liječenja (45%) i manju potrebu za redukcijom doze (25%) (51). Nijedna naša ispitanica nije prekinula terapiju olaparibom zbog jake toksičnosti, dok se u 11% slučajeva to dogodilo u SOLO2 studiji, 4,7% u talijanskoj studiji, a 3,3% u velikoj multicentričnoj kineskoj studiji gdje se olaparib ispitivao u prvolinijskom liječenju i liječenju recidiva (51, 73, 84).

Glavno ograničenje ove studije jest retrospektivni dizajn i mali broj bolesnica. Međutim, treba naglasiti vrijednost izvješća u analizi podataka iz svakodnevne kliničke prakse kroz višegodišnje praćenje bolesnica s uznapredovalim recidivirajućim BRCA mutiranim rakom jajnika. Pokazalo je da je liječenje ove podskupine bolesnica primjenom olapariba usporedivo s registracijskom i konfirmacijskom studijom te retrospektivnim izvješćima iz svakodnevne kliničke prakse, te da su naša iskustva možebitna pomoć, osobito kada razmišljamo o u sekvencioniranju kemoterapije nakon progresije na olaparib.

## **6. ZAKLJUČCI**

- Medijan praćenja bolesnica iznosio je 27 mjeseci.
- Sve ispitanice su kod recidiva pred olaparib primale kemoterapiju temeljenu na platini i ostvarile odgovor na istu. Kod trećine ispitanica zabilježen je potpuni odgovor. Nakon toga su nastavile liječenje olaparibom.
- Terapija održavanja olaparibom osigurala je u 43% slučajeva kliničku kontrolu bolesti, odnosno 3 bolesnice su razvile potpuni odgovor te 9 bolesnica stabilnu bolest.
- Medijan preživljenja do progresije bolesti (PFS) iznosio je 24 mjeseca.
- Medijan preživljenja od prvog ciklusa olapariba do prvog ciklusa kemoterapije za prvi recidiv na olaparib (TFST) iznosio je 31 mjesec. Daljnje liječenje je nastavljeno kemoterapijom, najčešće TC protokolom (73,3%).
- Medijan preživljenja od prvog ciklusa olapariba do prvog ciklusa kemoterapije za drugi recidiv (TSST) iznosio je 38 mjeseci. Najčešće ordinirana kemoterapija bila je etopozid.
- Medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut.
- Naši rezultati pokazuju realnu sliku očekivanog preživljenja bolesnica s platina-osjetljivim, BRCA mutiranim recidivom raka jajnika i usporedivi su s rezultatima kliničkih ispitivanja učinkovitosti kemoterapije i PARP inhibitora u terapiji održavanja.
- Podnošljivost olapariba je dobra i nuspojave su najčešće niskog intenziteta. Najčešća nehematološka toksičnost bila je umor i mučnina (71-75% ispitanica), a najčešća hematološka toksičnost anemija (25% ispitanica). Nijedna bolesnica nije prekinula liječenje olaparibom zbog neprihvatljive toksičnosti.
- Vrsta i intenzitet zabilježenih nuspojava je usporediva s analizom podnošljivosti randomiziranih studija s raznim PARP inhibitorima uz nešto nižu učestalost hematološke toksičnosti.
- U zaključku, rezultati liječenja platina-osjetljivog, BRCA mutiranog recidiva raka jajnika u Klinici za onkologiju i radioterapiju u vremenu od 2016. do 2021. godine su usporedivi s rezultatima liječenja zabilježenog u suvremenoj svjetskoj literaturi.

## **7. LITERATURA**

1. Calvine CW, Abdullatif H. Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clinical Anatomy*. 2012;26:115-29.
2. Vrdoljak E. Tumori ženskog spolnog sustava. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, urednici. *Klinička onkologija*. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018, str.185-8.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak; Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. Bilten br 43.
4. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M i sur. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391:1023-5.
5. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T i sur. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc*. 2003;36:9-17.
6. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
7. Yemelyanova AV, Cosin JA, Bidus MA, Boice CR, Seidman JD. Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:465-9.
8. BabarovićE, KraševićM, EminovićS. Recent concepts of ovarian cancer. *Medicina Fluminensis*. 2016;52:362-9.
9. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004; 95:866-71.
10. Miga KH, Newton Y, Jain M, Altemose N, Willard HF, Kent WJ. Centromere reference models for human chromosomes X and Y satellite arrays. *Genome Res*. 2014;24:697-707.
11. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:665-76.
12. Kechin AA, Boyarskikh UA, Ermolenko NA, Tyulyandina AS, Lazareva DG, Avdalyan AM i sur. Loss of heterozygosity in BRCA1 and BRCA2 genes in patients with ovarian cancer and probability of its use for clinical classification of variations. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165:94-100.

13. Tomao F, Bardhi E, Di Pinto A, Sassu CM, Biagioli E, Petrella MC i sur. Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status. *Cancer Treat Rev.* 2019. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101909.
14. Chen, S, Parmigiani, G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1329-33.
15. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:24-32.
16. Ore RM, Baldwin L, Woolum D, Elliot E, Wijers C, Chen CY i sur. Symptoms relevant to surveillance for ovarian cancer. *Diagnostics (Basel).* 2017;7:18.
17. Chyke A, Doubleni R, Anna R. Diagnosis and management of ovarian cancer. *Am Fam Physician.* 2016;93:937-44.
18. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, Fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. U: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, urednici. DeVita, Hellman, and Rosenbergs *Cancer.* 9. izdanje. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins; 2008. str.1368-92.
19. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology.* 2012;17:1060-7.
20. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:55-62.
21. Davis HM, Surawski VR, Bast RC Jr, Klug TL. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 1986;46:6143-8.
22. Niloff JM, Bast RC, Schaetzl EM. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:981-6.
23. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storreli P, Ticino A, Frati L i sur. The use of HE4, CA125 and CA 72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovar Res.* 2013;6:1-8.
24. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L i sur. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;105:145-9.

25. Chyke A, Doubleni R, Anna R. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93:937-44.
26. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124:1-5.
27. Cancer.org [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute, Inc.; c2021. [Citirano 30.8.2021.] Dostupno na: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-survival-rates>.
28. Rutten MJ, Sonke GS, Westermann AM, Van Driel V, Trum JW, Kenter G. Prognostic value of residual disease after interval debulking surgery for FIGO stage iiic and iv epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Int*. 2015;464123;7.
29. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray- Coguard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*. 2009;115:1234-44.
30. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1248-59.
31. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108:100-5.
32. NCCN.org [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network, Inc.; c2016. [Citirano 6.8.2021] Dostupno s : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
33. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K i sur. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016;64:22-31.
34. du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W i sur. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol*. 2020;38:6000.

35. Vergote I, Trope CG, Amant F, Gunnar B, Ehlen T, Johnson N i sur. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:943-53.
36. Kehoe S, Hook J, Nankiwell M, Jayson JC, Kitchener HC, Lopes T i sur. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol.* 2013;15:249-57.
37. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Takehara K i sur. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *J Clin Oncol.* 2018;15:43-58.
38. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, i sur. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1331-8.
39. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R i sur. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34-43.
40. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H i sur. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-83.
41. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M i sur. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2495-505.
42. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Seveldai P i sur. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. *Ann Oncol.* 2019;30:851-934.
43. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR i sur. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2391-402.
44. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ i sur. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian



- cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24:4699-707.
45. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;6:24-32.
  46. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA i sur. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28:3323-9.
  47. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A i sur. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039-45.
  48. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G i sur. 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.
  49. Mirza MR., Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-64.
  50. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G i sur. 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;15:852-61.
  51. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM i sur. 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;18:1274-84.
  52. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A i sur. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL-3): post-progression outcomes and updated safety results from randomized placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:710-22.

53. Herceg Z, Wang ZQ. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;477:97-110.
54. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM i sur. 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. *J Clin Oncol*. 2020;15:6002.
55. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A i sur. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1949-61.
56. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP i sur. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;21:1269-82.
57. Eskander RN, Ledermann JA, Birrer JM, Fujiwara K, Gaillard S, Edward G i sur. JAVELIN ovarian PARP 100 study design: Phase III trial of avelumab + chemotherapy followed by avelumab + talazoparib maintenance in previously untreated epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.8\_suppl.TPS9.
58. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G i sur. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366:1382-92.
59. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD006119.
60. Geurts SM, van Altena AM, de Vegt F, Tjan-Heijnen VC, Massuger LF, van Dijck JA i sur. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:647-53.
61. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146:3-10.

62. Vrdoljak E, Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Tomić S, Šundov D, Strikić A. Optimal follow up for ovarian cancer patients. *MEMO*. 2015;8:57-61.
63. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I i sur. ESMO-ESGO consensus conference recommendation on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30:672-705.
64. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R i sur. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416-28.
65. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M i sur. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2403-15.
66. Bartoletti M, Cecere SC, Musacchio L, Sorio R, Puglisi F, Pignata S. Recurrent ovarian cancer in the era of poly-ADP ribose polymerase inhibitors: time to re-assess established clinical practices. *ESMO Open*. 2021. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100135.
67. Borrelli EP, McGladrigan CG. Real-world evidence of poly ADP-ribose polymerase inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A systematic literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26:1977-86.
68. Mateo J, Moreno V, Gupta A, Kaye SB, Dean E, Middleton MR i sur. An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Target Oncol*. 2016;11:401-15.
69. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, Attalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R i sur. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol*. 2013;24:2972-7.
70. D Sargent. What constitutes reasonable evidence of efficacy and effectiveness to guide oncology treatment decisions?. *The Oncologist*. 2010;15:19-23.
71. George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:1364-70.
72. Majić A, Petrić Miše B, Matković V, Belac Lovasić I, Katić K, Canjko I i sur. Olaparib outcomes in patients with BRCA 1-2 mutated, platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer

- in Croatia: A retrospective Nonintervantional Study. *J Oncol.* 2020. doi:10.1155/2020/6423936.
73. Cecere SC, Giannone G, Salutari V, Arenare L, Lorusso D, Ronzino G i sur. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1-2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. *Gynecol Oncol.* 2020;156:38-44.
  74. Paik ES, Lee YJ, Lee JY, Shin W, Park SY, Kim SI i sur. Real-world experience of olaparib maintenance in high-grade serous recurrent ovarian cancer patients with BRCA1/2 mutation: a Korean multicenter study. *J Clin Med.* 2019;8:1920.
  75. Labidi-Galy SI, de La Motte Rouge T, Derbel O, Wolfer A, Kalbacher E, Olivier T i sur. Clinical factors associated with prolonged response and survival under olaparib as maintenance therapy in BRCA mutated ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2019;155:262-69.
  76. Eriksson I, Wettermark B, Bergfeldt K. Real-world use and outcomes of olaparib: a population-based cohort study. *Target Oncol.* 2018;13:725-33.
  77. Ni J, Cheng X, Zhou R, Xu X, Guo W, Chen X. Olaparib in the therapy of advanced ovarian cancer: first real world experiences in safety and efficacy from China. *J Ovarian Res.* 2019;12:177.
  78. Rodriguez-Freixinos V, Farinas-Madrid L, Gil-Martin M, Barretina-Ginesta P, Romeo M, Villacampa G i sur. Chemotherapy and PARP inhibitors in heavily pretreated BRCA1/2 mutation ovarian cancer (BMOC) patients. *Gynecol Oncol.* 2019;152:270-77.
  79. Rouge TD, Pautier P, Alexandre J, Ray-Coquard I, Cottu P, Rodrigues M i sur. First real life data on olaparib in BRCA1/2 mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) epithelial ovarian cancer (EOC) in France: analysis of 52 patients (PTS) enrolled in the French Temporary Authorization for Use (ATU). *Eur J Cancer.* 2015;51:S548-49.
  80. Orbegoso Aguilar CMA, Dumas L, Davies E, Gore M, George A, Banerjee S. Olaparib maintenance treatment, the Royal Marsden experience. *Ann Oncol.* 2018;29:ix84.
  81. Blecharz P, Madry R. EP803 The real-world effect of olaparib in BRCA-dependent platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients in Poland. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:A443.
  82. Frenel J, Kim J, Berton-Rigaud D, Asher R, Vidal L, Pautier P i sur. 813MO Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2 mutated platinum-sensitive recurrent

epithelial ovarian cancer (EOC) progressing on olaparib vs placebo: The SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Ann Oncol.* 2020;31:S615.

83. Baert T, Ataseven B, Bommert M, Concin N, Frindte J, Schneider S i sur. 828P Expected versus observed response to platinum-based chemotherapy after poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor treatment for relapsed ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020;31:S624.
84. Zheng H, Gao Y, Guo H, Li L, Li Q, Cui H i sur. Real-world experience of olaparib treatment in patients with ovarian cancer: a chinese multicenter study. *Mol Cancer Ther.* 2021;20:1735-42.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Ispitati ishode liječenja, s naglaskom na učinkovitost i sigurnost PARP inhibitora olapariba, kod ispitanica s platina-osjetljivim, BRCA mutiranim recidivom karcinoma jajnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od 2016. do 2021. godine.

**ISPITANICE I METODE:** Retrospektivno su prikupljeni podatci iz povijesti bolesti 28 ispitanica oboljelih od platina-osjetljivog, BRCA mutiranog recidiva karcinoma jajnika liječenih kemoterapijom temeljenom na platini i PARP inhibitorom olaparibom od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. Uključene su ispitanice koje su primile minimalno 1 ciklus olapariba. Prikupljeni podatci su uključivali dob kod postavljanja dijagnoze bolesti, osobnu anamnezu za rak dojke i obiteljsku anamnezu za zloćudne bolesti, primarno sjelo bolesti, patohistološki tip, stupanj diferenciranosti tumora, stadij bolesti, BRCA status, broj prethodnih linija kemoterapije, vrstu ordiniranih ciklusa kemoterapije te platina-slobodni interval pred olaparib, vrijeme od primarne operacije do inicijacije olapariba, vrijeme od zadnjeg ciklusa kemoterapije do inicijacije olapariba, ECOG status pred olaparib, odgovor na terapiju olaparibom, vrijeme do progresije bolesti na olaparib, vrijeme od početka terapije s olaparibom do ordinacije kemoterapije za prvi i drugi povrat/progresiju bolesti, vrstu kemoterapije i broj ordiniranih ciklusa nakon povrata bolesti na olaparib, ukupno preživljene i podnošljivost liječenja olaparibom.

**REZULTATI:** Medijan praćenja ispitanica iznosio je 27 mjeseci. Sve ispitanice su ostvarile odgovor na kemoterapiju temeljenu na platini pred ordinaciju olapariba. Kod trećine ispitanica zabilježen je potpuni odgovor. Terapija održavanja olaparibom osigurala je u 43% slučajeva kliničku kontrolu bolesti. Medijan preživljenja do progresije bolesti iznosio je 24 mjeseca. Medijan preživljenja od prvog ciklusa olapariba do prvog ciklusa kemoterapije za prvi recidiv na olaparib (TFST) iznosio je 31 mjesec. Daljnje liječenje je nastavljeno kemoterapijom, najčešće TC protokolom (73,3%). Medijan preživljenja od prvog ciklusa olapariba do prvog ciklusa kemoterapije za drugi recidiv (TSST) iznosio je 38 mjeseci. Najčešće ordinirana kemoterapija bila je etopozid. Medijan ukupnog preživljenja (OS) nije dosegnut. Podnošljivost olapariba je dobra i nuspojave su najčešće niskog intenziteta.

**ZAKLJUČAK:** Ova retrospektivna analiza liječenja bolesnica s platina-osjetljivim, BRCA mutiranim recidivom karcinoma jajnika je pokazala da su ishodi liječenja, odnosno učinkovitost i podnošljivost PARP inhibitora nakon kemoterapije temeljene na platini u svakodnevnoj kliničkoj praksi, usporedivi s rezultatima kliničkih istraživanja s olaparibom u istoj indikaciji.

## **9. SUMMARY**



**OBJECTIVE:** To investigate treatment outcomes, especially efficacy and safety of PARP inhibitor olaparib in subjects with platinum-sensitive, BRCA mutated recurrent ovarian cancer treated at the Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital Split in 2016-2021 period.

**PATIENTS AND METHODS:** In a retrospective study conducted at Department of Oncology and Radiotherapy, the data was collected on a total of 28 subjects with platinum-sensitive, BRCA mutated recurrent ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and PARP inhibitor olaparib in a period between June 1, 2016 and April 1, 2021. Patients who received a minimum of 1 cycle of olaparib were included. We collected general data of subjects and the disease: age at diagnosis, personal and family history of breast cancer, primary disease site, pathohistological type, grade, disease stage, BRCA status, number of previous chemotherapy lines, type of prescribed chemotherapy cycles, platinum-free interval before the last relapse, time from primary surgery to olaparib initiation, time from the last chemotherapy cycle to olaparib initiation, ECOG status before olaparib, response and duration of olaparib therapy, time from onset of olaparib therapy to chemotherapy for first and second relapse, type of chemotherapy and the number of cycles administered for recurrence to olaparib, overall survival, and tolerability of olaparib treatment.

**RESULTS:** The median follow-up of patients was 27 months. All patients responded to platinum-based chemotherapy before the olaparib. One third of the respondents had a complete response. Olaparib maintenance therapy provided clinical control of the disease in 43% of cases. The median survival to disease progression (PFS) was 24 months. The median time to start of first subsequent therapy (TFST) was 31 months. Further treatment was continued with chemotherapy, most often TC protocol (73.3%). The median time to start of second subsequent therapy (TSST) was 38 months. The most commonly administered chemotherapy was etoposide. The median overall survival (OS) is not reached. The tolerability of olaparib is good and adverse events are usually of low intensity.

**CONCLUSION:** This retrospective analysis of the patients with platinum-sensitive, BRCA mutated recurrence of ovarian cancer showed that treatment outcomes, ie efficacy and tolerability of PARP inhibitors after platinum-based chemotherapy in every day clinical practice, are comparable to the results of clinical trials with olaparib in the same indication.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podatci:**

**Ime i prezime:** Mirko Pešo

**Kućna adresa:** Put Plokita 1, 21000 Split, Hrvatska

**Mobitel:** +385 98 569 395

**E-mail:** pesomirko96@gmail.com

**Datum rođenja:** 12. veljače 1996.

**Mjesto rođenja:** Sinj, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Obrazovanje:**

2011. - 2015. III. Gimnazija u Splitu

2015. - 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - doktor medicine

**Strani jezik:**

Engleski jezik - C1 razina